PARENTERAL APPLIZIERFÄHIGE ZYTOSTATIKA- UND ANTIBIOTIKA ENTHALTENDE TRÄGERSYSTEME

von

Renate Fröschl

aus München

Diss
Erlangen

1986 193

PARENTERAL APPLIZIERFÄHIGE ZYTOSTATIKA- UND ANTIBIOTIKA ENTHALTENDE TRÄGERSYSTEME

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Renate Fröschl

aus München

Als Dissertation genehmigt von den

Naturwissenschaftlichen Fakultäten der Universität

Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Februar 1986

Vorsitzender der
Promotionskommission : Professor Dr. K. Brodersen

Erstberichterstatter : Professor Dr. E. Nürnberg

Zweitberichterstatter : Professor Dr. C.-J. Estler

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 1981 bis Februar 1986 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie, der Universität Erlangen-Nürnberg auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Professor Dr. E. Nürnberg

ausgeführt.

Meinem sehr verehrten akademischen Lehrer möchte ich für die Überlassung des Themas, den jederzeit gewährten Rat sowie die anregende und wertvolle Diskussion von Problemen danken.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. Ch. Bornhof sowie Frau MTA B. Wiesenegger für die Durchführung der tierexperimentellen Versuche.

Herrn Dr. D. Schenk, Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie, möchte ich für die mannigfaltige Unterstützung mit Rat und Tat besonders danken.

Der Firma E. Merck, Darmstadt, insbesondere Herrn Dr. F. Loebich, danke ich für die Bereitstellung von Antibiotika und die Durchführung mikrobiologischer Untersuchungen.

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Lehrstuhls für Pharmazeutische Technologie, insbesondere Frau K. Gast für die gewissenhafte Ausführung der Schreibarbeiten, Frl. L. Schedl für photographische Arbeiten sowie den Herren W. Müller und L. Drechsler für die Anfertigung einer Sprüherstarrungsapparatur.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen und Warenbezeichnungen berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Warenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären.

Für meine Eltern und Friedwart

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538114_0010

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Betrachtungen zur Applikation von Zytostatika	1
1.2.	Zum Begriff: Mikropellet - Mikrokapsel	2
1.3.	Mikropellets als Arzneistoffträger	3
1.4.	Zielsetzung	8
2.	SPRÜHERSTARRUNG	10
2.1.	Begriffserklärung	10
2.2.	Physikalische Grundlagen zum Zerteilen von Flüssigkeiten	10
2.2.1.	Tropfenbildung	11
2.2.2.	Zerteilen einer Flüssigkeit in Tropfen	11
2.2.3.	Abtropfen bei Benetzung	12
2.2.4.	Übergang Abtropfen - Zertropfen	12
2.2.5.	Zerstropfen eines Flüssigkeitsstrahls	13
2.2.6.	Zerstäuben von Flüssigkeitsstrahlen	14
2.3.	Apparaturen	15
2.4.	Entwicklung einer Labor-Sprüherstarrungs-apparatur	15
2.4.1.	Schmelzvorrichtung	15
2.4.2.	Düsen	17
2.4.3.	Aussehen des Sprühproduktes	21
3.	HILFSSTOFFE	23
3.1.	Theoretische Betrachtungen	23
3.2.	Cetylpalmitat	25
3.2.1.	Eignung zur Sprüherstarrung	25
3.2.2.	Physiko-chemische Eigenschaften	25
3.2.2.1.	Differentialthermoanalytische Untersuchungen	25
3.2.2.2.	Röntgendiffraktometrische Untersuchungen	27

3.2.2.3.	Lösungseigenschaften	30
4.	MIKROPELLETS	31
4.1.	Entwicklung einer Rezeptur	31
4.2.	Diskussion der Zusammensetzung	33
5.	WIRKSAME BESTANDTEILE	34
5.1.	γ-Eisenoxid	34
5.2.	Cisplatin	36
5.2.1.	Physiko-chemische Eigenschaften	36
5.2.2.	Therapeutische Aspekte	37
5.2.3.	Stabilität	38
5.2.4.	Pharmakokinetik	39
6.	DISPERSIONSMITTEL	40
7.	BIOPHARMAZIE	42
7.1.	Analytik von Cisplatin	42
7.2.	In vitro Versuche	44
7.3.	In vivo Versuche	46
8.	STEUERUNG DER FREISETZUNG	55
8.1.	Einfluß von Eisenoxid auf das Freisetzungsverhalten	55
8.2.	Einfluß von Emulgatoren auf das Freisetzungsverhalten	58
8.3.	Einfluß von Kolloiden auf das Freisetzungsverhalten	60
8.4.	Pharmazeutisch-technologische Tendenzen zur Verbesserung der Zytostatikatherapie	68
9.	KOMPRIMATE ZUR INTRAKORPORALEN APPLIKATION	69

9.1.	Einleitung	69
9.2.	Problematik der Komprimatherstellung von lipophilen Grundlagen	71
10.	CETYLPALMITAT ALS KOMPRIMATGRUNDLAGE	73
10.1.	Granulatherstellung	73
10.2.	Pulvertechnologische Kennzahlen des Preßmaterials	74
11.	TABLETTIERUNG	76
11.1.	Tablettierfähigkeit von Cetylpalmitat	76
11.2.	Tablettierung bei niedrigen Temperaturen	77
11.3.	Tablettierung bei erhöhten Temperaturen	77
11.4.	Tablettierung mit beschichteten Werkzeugen	78
12.	ANTIKLEBMITTEL	80
12.1.	Konventionelle Antiklebmittel	80
12.2.	Wasserbedampfung der Stempel	81
12.3.	Inverse Antiklebmittel	81
12.3.1.	Hydrokolloide	82
12.3.1.1.	Dextran 40	82
12.3.1.2.	Einfluß auf das Freisetzungsverhalten	85
12.3.1.3.	Polyvinylalkohol als Formentrennmittel	87
12.3.1.4.	Einfluß der Konzentration	88
12.3.1.5.	Freisetzung des Kolloids	90
12.3.2.	Emulgatoren als Antiklebmittel	92
12.3.2.1.	Glycerolmonostearat	92
12.3.2.2.	Polyethylenglycol-400-stearat	95
12.3.2.3.	Stearylalkohol	96
13.	BESTIMMUNG DER FREISETZUNGSKINETIK	102

13.1.	Freisetzung 0. Ordnung	102
13.2.	Freisetzung 1. Ordnung	103
13.2.1.	Mathematische Grundlagen	103
13.2.2.	Rechnerische Auswertung	104
13.3.	Wurzel-t-Gesetz	106
14.	KOMPRESSIONSEIGENSCHAFTEN	108
14.1.	Kraft-Weg-Diagramm	108
14.2.	R-Faktor	112
15.	VERHALTEN DER WACHSKOMPRIMATE IN VIVO	113
16.	ZUSAMMENFASSUNG	115
17.	APPARATUREN UND ANGEWANDTE BESTIMMUNGS-METHODEN	119
17.1.	Differentialthermoanalyse	119
17.2.	Röntgendiffraktometrie	119
17.3.	Rasterelektronenmikroskopie	120
17.4.	Instrumentierte Tablettenpresse	121
17.5.	Temperaturmeßgeräte	121
17.6.	Analog-Magnetband-Aufzeichnungsgerät	121
17.7.	Mahlung	121
17.8.	Sprühtrocknung	122
17.9.	Polarisationsmikroskopie	122
17.10.	Prozeßrechner	122
17.11.	Kernresonanzspektrum (NMR)	122
17.12.	Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)	123
17.13.	Flammenlose Atomabsorptionsspektroskopie (AAS)	123
17.14.	Aufbereitung von Gewebeproben	124
17.15.	Interfazialtensiometer	124
18.	LITERATURVERZEICHNIS	125
19.	VERWENDETE MATERIALIEN	137

1. Einleitung

1.1. Betrachtungen zur Applikation von Zytostatika

Im Verlauf der letzten Jahrzehnte konnten erhebliche Fortschritte auf dem Gebiet der Krebstherapie erzielt werden. Neben der Perfektionierung der Operationstechnik wurden ständig neue zytostatisch wirksame Substanzen gefunden, so daß die Chemotherapie eine wichtige Maßnahme in der Behandlung von Tumoren darstellt.

Allerdings sind die auf dem Arzneimittelmarkt vertretenen Präparate mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet, was insbesondere bei der fast ausschließlich angewandten Applikationsart, nämlich der intravenösen Injektion oder Infusion, besonders in Erscheinung tritt. Die mangelnde Selektivität bzw. die toxische Wirkung auf gesunde Zellen und ganze Organe, sowie das rasche Abfluten aus dem Tumorgebiet stellen nach wie vor das Hauptproblem dar.

Es ist daher nicht verwunderlich, wenn in letzter Zeit Bemühungen gezeigt wurden, Chemotherapeutika unmittelbar an den Wirkort heranzuführen und gleichzeitig die Verweildauer zu erhöhen.

Beispielhaft zu erwähnen sind die vollständig implantierbare Infusionspumpe (1) oder die Implantation eines Leberkatheters nach dem Erlanger Modell (2).

Auffällig ist die Tatsache, daß zur Verringerung der Nebenwirkungen spezielle galenische Maßnahmen kaum Gegenstand gezielter Forschungen waren. Mit der Liposomenentwicklung wurde ein erster Weg beschritten (3-7).

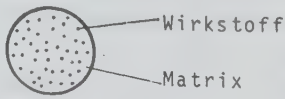
Ein von Chirurgen entwickeltes Modell stellt die Anwendung von Ethylcellulose-Mikrokapseln zur selektiven intraarteriellen Chemoembolisation dar. Experimentelle Arbeiten wurden insbesondere in Japan im Arbeitskreis von KATO (8,9) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um sphärische Partikel von ca. 225 µm Durchmesser, die über einen perkutanen Katheter in die den Tumor versorgenden Arterien injiziert werden. Es kommt zu einer Verteilung der Mikro-

kapseln mit anschließender Fixierung. Dabei spielt die Teilchengröße eine dominierende Rolle, da einerseits zu große Partikel - bedingt durch die Gefäßvolumina - nicht applizierbar sind, andererseits zu geringe Teilchengrößen das beabsichtigte "Verstopfen" der Gefäße nicht bewerkstelligen. Das Prinzip beruht auf der verzögerten Freisetzung des Wirkstoffs durch die wasserunlösliche Polymermembran und darüber hinaus auf der höheren lokalen Konzentration des Chemotherapeutikums durch die Embolisation in unmittelbarer Nähe des pathologischen Geschehens.

1.2. Zum Begriff: Mikropellet - Mikrokapsel

Unter Mikrokapseln sind kugelförmige oder ellipsoid geformte, umhülite Partikel zu verstehen, die in einer Größenordnung von mehreren Zehntel bis 2.000 µm liegen. Sie bestehen aus einem Kern- und einem Wandmaterial (10).

KATO hat Mikrokapseln im Sinne der herkömmlichen Definition eingesetzt. Im vorliegenden Fall ist es jedoch nicht unbedingt notwendig, den Arzneistoff mit einer indifferenten und liberationsinhibierenden Hülle zu umgeben, sondern es können gleichfalls möglichst sphärische Formkörper zur Anwendung kommen, die aus einer den Wirkstoff enthaltenden Matrix bestehen:



Für derartige Zubereitungen ist indessen die Bezeichnung Pellets oder, wenn es sich um Partikel mit wenigen Hundert µm handelt, Mikropellets zutreffender. Dieser Begriff soll im Rahmen dieser Arbeit verwendet werden.

1.3. Mikropellets als Arzneistoffträger

Kleine sphärische Formkörper können nach zahlreichen galenischen Verfahren hergestellt werden. Ein Oberblick über die gängigen Praktiken ist u.a. bei SALIB (11) und HIMMEL (12) gegeben. KATO stellte seine mitomycinhaltigen Ethylcellulose-Mikrokapseln durch Koazervation (13-15) her. Nicht nur die Verwendung des unphysiologischen Polymers, sondern auch die aus herstellungstechnischen Gründen benötigten Hilfsstoffe, wie die organischen Lösungsmittel Cyclo- und n-Hexan, sowie Polyethylen als Stabilisator, lassen diese Art der Herstellung zur intrakorporalen Applikation ungünstig erscheinen. Abgesehen hiervon sind auch galenische Nachteile zu erkennen, wie eine Darstellung von KATO's Mikrokapseln verdeutlicht (Abb. 1).

Nach o.g. Verfahren hergestellte Mikrokapseln weisen keine Kompaktwandung auf, sondern es bilden sich Risse und Öffnungen, z.T. kleben nicht ummantelte Wirkstoffteilchen an umhüllten Kristallen. Diese Heterogenität der Mikrokapselwand ist u.a. der Grund für die relativ rasche Freigabe des Wirkstoffs (16).

Nachfolgende Abbildung 2 zeigt das Freigabeverhalten der von KATO hergestellten Mikrokapseln (8):

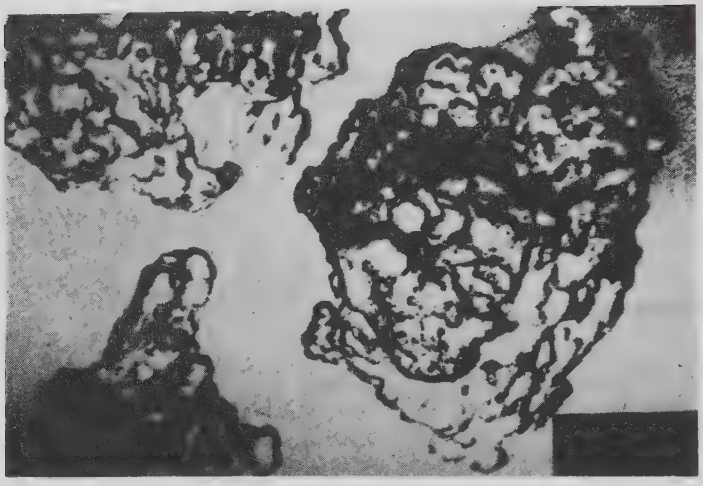
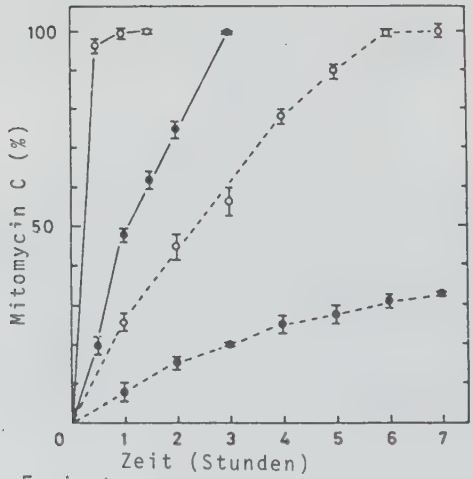


Abb. 1 REM-Aufnahme mitomycinhaltiger Mikrokapseln nach KATO et al. (1980)



Freisetzung von MMC aus Mikrokapseln:
(-●-) 5 U/min, (-·●·-) 0 U/min und nicht verkapseltes MMC: (-o-) 5 U/min, (--o--) 0 U/min
MMC Mitomycin C

Abb. 2 Freisetzung aus mitomycinhaltigen Mikrokapseln nach KATO

Je nach Wahl der Herstellungsparameter ist das Größenspektrum der entstehenden Teilchen recht weit (17). Als weiterer Nachteil kann die eventuelle Alterung der Ethylcellulose (18) und die damit verbundene Verlangsamung der Freisetzung angesehen werden.

Als Herstellungsweg für Pellets bzw. Mikropellets sind Granulationsverfahren geeignet (10). Aufgrund der porösen Oberflächenstruktur der erhaltenen Produkte und der damit verbundenen raschen Freisetzung kommen sie aber für die i.a.-Applikation nicht in Betracht, wohl aber für eine den Galeniker ebenfalls interessierende Gewinnung von Komprimaten (s. S. 69). Des weiteren ist die Herstellung von Pellets in der Wirbelschicht bekannt. Jedoch besteht auch hier der Nachteil des Einsatzes von organischen Lösungsmitteln sowie der Agglomeratbildung (16).

Ein anderes Verfahren stellt die Schmelzdispersion (19,20) dar, bei welcher die Schmelze des Matrixmaterials, z.B. Cetylalkohol, unter Rühren in kaltem Wasser verteilt wird. Einschränkend muß hierbei erwähnt werden, daß die Voraussetzung für einen konstanten Wirkstoffgehalt die schlechte Wasserlöslichkeit des inkorporierten Wirkstoffs ist.

Ähnlich dieser Herstellungsweise ist das Lösen des Materials in einer mit Wasser mischbaren organischen Komponente bei höherer Temperatur und anschließende Ausfällung im wäßrigen Milieu (21). Neben der Problematik des Einsatzes organischer Lösungsmittel bei galenischen Prozessen stellt man Nachteile bezüglich des resultierenden Teilchenspektrums fest.

Zur Herstellung von parenteral applizierbaren Retard-Mikropellets mußte daher nach einem Verfahren gesucht werden, das folgenden Anforderungen genügte:

1) Einfache Verfahrenstechnik
2) Einsatz toxikologisch unbedenklicher Hilfsstoffe
3) Entstehung gleichförmiger, kompakter Produkte.

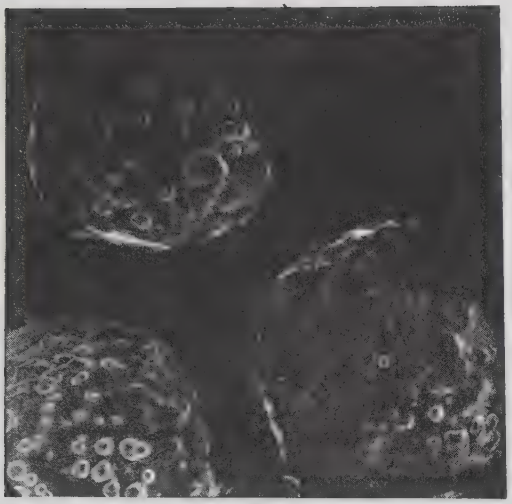
Nach NÜRNBERG (22) könnte daher die Sprüherstarrung (23) ein geeignetes Verfahren darstellen. Hierbei wird die Schmelze einer Wirkstoff-Matrix-Mischung ohne Zuhilfenahme organischer Lösungsmittel unter definierten Bedingungen mit einer Düse zerteilt.

Seit langem großtechnisch verwendet wird dieses Verfahren in der Seifen- und Waschmittelindustrie, wohingegen sich auf dem pharmazeutischen Sektor wenig Literatur findet (24-29).

HOPP (30) setzte dieses Verfahren für hochschmelzende Stoffe wie Paracetamol ein, um kugelförmige Produkte als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Komprimaten zu gewinnen.

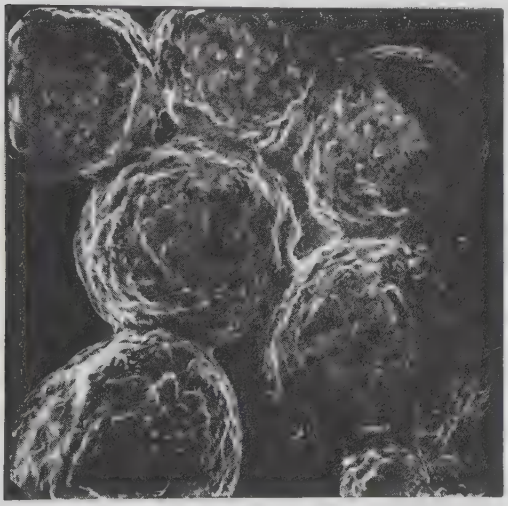
Eine Deutsche Offenlegungsschrift (DOS) (31) beschreibt die Herstellung von Retardpellets zur oralen Applikation. Hierzu werden hochschmelzende lipophile Grundlagen unter Zuhilfenahme einer Vibrationseinrichtung vertropft. Es entstehen dabei Massivkugeln gleicher Form und Zusammensetzung. Die Wirkstofffreigabe ist steuerbar und erfolgt durch kontinuierliche Elution unter Erhaltung des ursprünglichen Formkörpers.

Nachfolgende REM-Aufnahmen zeigen cisplatinhaltige Cetylpalmitat-Mikropellets vor und nach 24stündiger Elution. Form und Größe - abgesehen von einer oberflächlichen Reliefbildung - bleiben praktisch unverändert erhalten (Abb. 3 und 4).



100 µm

Abb. 3 REM-Aufnahme cisplatinhaltiger, sprüherstarrter Cetylpalmitatmikropellets nach Herstellung (5 % Cisplatin) Vergrößerung 100-fach



100 µm

Abb. 4 REM-Aufnahme cisplatinhaltiger, sprüherstarrter Cetylpalmitatmikropellets nach 24stündiger Elution Vergrößerung 70-fach

1.4. Zielsetzung

Zielsetzung vorliegender Arbeit war zunächst die Gewinnung zytostatikahaltiger Mikropellets zur i.a.-Applikation mit verzögerter Freisetzung. Hierfür sollten mit Hilfe eines Sprüherstarrungsverfahrens Massivkugeln gleicher Form und definierter Teilchengröße herzustellen sein. Es war angestrebt, eine Apparatur ohne aufwendige Vibrationseinrichtung, ohne Anwendung hoher Drücke und unter vollständigem Verzicht auf organische Lösungsmittel zu konzipieren. Die Fallstrecke für das entstehende Gut sollte so ausgelegt sein, daß die Anlage in jedem normalen Laborraum betrieben werden kann.

An die benötigten Hilfsstoffe war die Forderung zu stellen, daß sie physiologisch und chemisch indifferent sind und ohne Schädigung des Arzneistoffes in eine Schmelze überführt werden können. Insbesondere sollte das Wachs Cetylpalmitat zum Einsatz kommen.

Die erhaltenen Produkte sollten ferner galenisch sowie physikochemisch stabil sein und eine gesteuerte Abgabe des Zytostatikums über einen längeren Zeitraum aufweisen.

Weiterhin mußten diese Pellets im Hinblick auf die i.a.-Applikation in einem wäßrigen Medium dispergierbar sein.

Eine weitere Aufgabe bestand darin, aus diesen kugelförmigen Produkten auch Komprimate für die parenterale Applikation mit Hilfe gängiger Tablettenpressen herzustellen. Derartige "Tabletten" sollten nicht nur zytostatisch wirksame, sondern insbesondere antibakterielle oder fungizide Stoffe enthalten und für die Behandlung von intrakorporal bestehenden Entzündungen geeignet sein.

Bislang stehen für diesen Zweck nur Präparate auf Polyacrylat-Basis unter Zusatz von Aminoglykosidantibiotika für die Behandlung von Weichteil- und Knocheninfektionen zur Verfügung.

Wie aus der Literatur hervorgeht, bereitet das Verpressen von fettartigen Massen erhebliche Schwierigkeiten. Lediglich unter Einsatz gekühlter Tablettenpressen konnte ein befriedigendes Ergebnis erzielt werden.

Es wurde daher angestrebt, unter Zusatz antibiotisch wirkender Substanzen aus Cetylpalmitat, gegebenenfalls unter Verwendung weiterer Hilfsstoffe, Komprimate definierter geometrischer Abmessung herzustellen.

Bei allen verfahrenstechnischen Maßnahmen sollte unter Beachtung der GMP-Richtlinien eine mikrobielle Kontamination ausgeschlossen und die Erzielung steriler Produkte erreicht werden.

Eine weitere Aufgabe war das Studium der Freisetzung in Abhängigkeit von Zusammensetzung und geometrischer Form bzw. Oberfläche sowie die Beschreibung der Freisetzungskinetik.

Im Vordergrund der experimentellen Arbeiten stand zunächst die Frage, ob durch Sprüherstarrung Mikropellets mit zytostatisch wirksamen Substanzen hergestellt werden können.

2. Sprüherstarrung

2.1. Begriffserklärung

Unter Sprüherstarrung versteht man ein Verfahren, bei dem die Schmelze eines bei Raumtemperatur festen Stoffes oder Stoffgemisches in geeigneter Weise in einzelne Tröpfchen zerteilt und im weiteren Verlauf die Wärme wieder entzogen wird. Beschleunigt wird der Wärmeaustausch durch die starke Vergrößerung der Oberfläche, so daß die Erstarrung in Sekundenbruchteilen erfolgt.

Nach STEPHAN (32) läßt sich näherungsweise die völlige Erstarrungszeit eines runden Körpers ermitteln:

$$t_0 = \frac{X_0^2 \cdot h \cdot \rho_s}{4 \cdot \lambda_s (T_s - T_u)}$$

t_0	Erstarrungszeit
X_0	Teilchendurchmesser
h	Erstarrungsenthalpie
ρ_s	Dichte
λ_s	Wärmeleitfähigkeit
T_s	Temperatur der Schmelze
T_u	Temperatur der Umgebungsluft

Hierbei werden eine Reihe von Vereinfachungen akzeptiert, so daß die Erstarrungszeit nur näherungsweise gilt.

2.2. Physikalische Grundlagen zum Zerteilen von Flüssigkeiten

Der physikalische Hintergrund für das Zerteilen von Flüssigkeiten ist sehr anschaulich bei BOTHE (33) und SCHMIDT (34) beschrieben.

2.2.1. Tropfenbildung

Das Zerteilen, Versprühen, Vernebeln, Zerstäuben bzw. Atomisieren einer kompakten Flüssigkeitsmenge m der Dichte ρ in Tropfen vom Durchmesser d führt zu einer Tropfenzahl

$$n = \frac{6\ m}{\pi\ d^3\ \rho}$$

Die Oberfläche A dieser Tropfen ist

$$A = \frac{6\ m}{d\ \rho}$$

2.2.2. Zerteilen einer Flüssigkeit in Tropfen

Beim Zerteilen einer Flüssigkeit der Oberfläche A_1 in Tropfen der Gesamtoberfläche A_2 ist Arbeit W_A zu leisten,

$$W_A = \sigma\ (A_2 - A_1) \sim \sigma\ A_2, \text{ da meist } A_2 >> A_1$$

da der Erweiterung der Oberfläche die Grenzflächenspannung σ entgegenwirkt. Sie minimiert die Flüssigkeitsoberfläche. Es entstehen kugelförmige Tropfen mit einem Innendruck p_i von

$$p_i = \frac{4\ \sigma}{d}$$

Durch Verluste infolge kinetischer Energie und Reibung ist die Zerstäubungsarbeit >> W_A.

2.2.3. Abtropfen bei Benetzung

Bei benetzender Flüssigkeit ist die Haftfläche für den Tropfendurchmesser maßgebend:

Abtropfen

Auslaufen

$$d = \sqrt[3]{\frac{6\, d_R\, \sigma}{\rho\, g}}$$

g = Gravitationskonstante

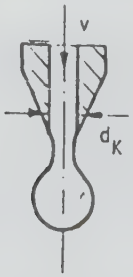
Der Durchmesser der Haft- bzw. Abtropffläche darf einen Höchstwert nicht überschreiten,

$$d_{Rmax} \leq \sqrt{\frac{6\,\sigma}{\rho\, g}} \quad ,$$

da sonst das Abtropfen in ungleiches Auslaufen übergeht.

2.2.4. Übergang Abtropfen - Zertropfen

Das Abtropfen geht in Zertropfen über, wenn die kinetische Energie größer als die Grenzflächenspannung wird.



$$\frac{\rho\, \pi\, d_K^2\, v^3}{8} \geq \pi\, d_K\, \sigma\, v$$

Die Strömungsgeschwindigkeit für den Übergang ergibt sich zu

$$v_0 = 2\sqrt{\frac{2\,\sigma}{\rho}}$$

Berücksichtigt man weiterhin einen Flüssigkeitsrest an der Kapillare nach dem Abtropfen, Trägheits- und Einströmeffekte, so erhält man einen Tropfendurchmesser von

$$d = \sqrt[3]{\frac{6\,k}{\pi}\left[\frac{\pi\,\sigma\,d_K}{a\,\rho} - \frac{\pi\,d_K^2\,v^2}{3\,a} + 4{,}5\,\sqrt[3]{\frac{\pi^2\,d_K^6\,\sigma}{16\,a^2\,\rho}}\right]}$$

k = Konstante zwischen 0,6 und 1,0.

2.2.5. Zertropfen eines Flüssigkeitsstrahls

Ein Flüssigkeitsfaden ist wegen der Grenzflächenspannung instabil; er will sich ringförmig zusammenziehen.

Die minimale Wellenlänge der Störung ist $\lambda_{min} = \pi\,d_K$, die optimale $\lambda_{opt} = 4{,}508\,d_K$.

Aus der Volumengleichheit erhält man die Tropfengröße beim Strahlzerfall bzw. Zertropfen

$$d = \sqrt[3]{1{,}5\,d_K^2\,\lambda_{opt}} = 1{,}89\,d_K$$

2.2.6. Zerstäuben von Flüssigkeitsstrahlen

Das Zerteilen eines Flüssigkeitsstrahles in feine Tropfen erfolgt vorwiegend durch Trägheitskräfte der Flüssigkeit, die die Oberflächenkräfte überwiegen. Es ergibt sich eine Kennzahl

$$Z_1 = \frac{\sigma}{\rho \quad v^2 \; d_{max}} \equiv \frac{1}{We} \qquad We = \text{Weberzahl}$$

Eine weitere Kennzahl charakterisiert den Zähigkeitseinfluß

$$Z_2 = \frac{\eta^2}{\sigma \; \rho \cdot d_{max}} \equiv Oh^2 \qquad Oh = \text{Ohnesorge-Kennz}$$

η = Viskosität

Schließlich wirken noch Trägheitskräfte des Umgebungsmediums auf die Tropfen

$$Z_3 = \frac{\rho_{gas}}{\rho}$$

Unter Berücksichtigung von Randbedingungen führt dies zu

$$Z_1 \; (1 + b_1 \; Z_2)^{\; 1/12} \; (1 - b_2 \; Z_3) = \text{const.} = K$$

wobei b_1, b_2 und K durch Versuche mit idealen Zerstäubern erhalten werden.

Für den maximalen Tropfendurchmesser gilt dann

$$(\sigma/\rho_F \; v^2 \; d_{max}) \; (1+10^6 \; \eta^2/\sigma \; \rho \; d_{max})^{\; 1/12} \; (1-0{,}5 \; \rho_{gas}/\rho) = 4{,}8 \cdot 10^{-5} = K$$

2.3. Apparaturen

Aus dem Bereich der Waschmittelindustrie sind Sprüherstarrungsanlagen wie der NIRO-Atomizer (35) bekannt. Bedingt durch die hohe Durchsatzmenge an Speise kommen hier schnell rotierende Zerstäuberscheiben als Sprühaggregate zum Einsatz. Als Nachteil muß der häufig auftretende Wandbelag im Turm genannt werden, wenn keine zusätzlichen Vorrichtungen installiert werden.

Ein in der Kernreaktortechnologie entwickeltes Verfahren ist die Vibrationsvertropfung nach dem NUKEM-Verfahren (36). Ebenfalls basierend auf einer Vibrationseinrichtung ist die Apparatur nach LERK (37), die von SPEISER et al. (38) zur Herstellung von Triglycerid-Pellets verwendet wurde. Einer breiten großtechnischen Anwendung dürfte hier der apparative Aufwand zur Erzeugung von Störfrequenzen entgegenstehen.

Als weiteres Beispiel sei eine Patentanmeldung der Firma HOECHST genannt (39). Die Apparatur ist gekennzeichnet durch mehrere düsenförmige Kanülenaustrittsöffnungen des Schmelzgefäßbodens.

2.4. Entwicklung einer Labor-Sprüherstarrungsapparatur

2.4.1. Schmelzvorrichtung

Für die vorliegende Arbeit sollte eine Sprüherstarrungsapparatur mit folgenden Anforderungen entwickelt werden:

1) geringer apparativer Aufwand
2) Tröpfchenbildung durch einfache Düsen ohne Anwendung hoher Drücke
3) Temperierbarkeit (einschl. Düse!) bis 200 °C
4) Eignung für Kleinansätze bis zu 50 ml.

Aufgrund dieser Überlegungen wurde die in Abbildung 5 dargestellte Apparatur gebaut.

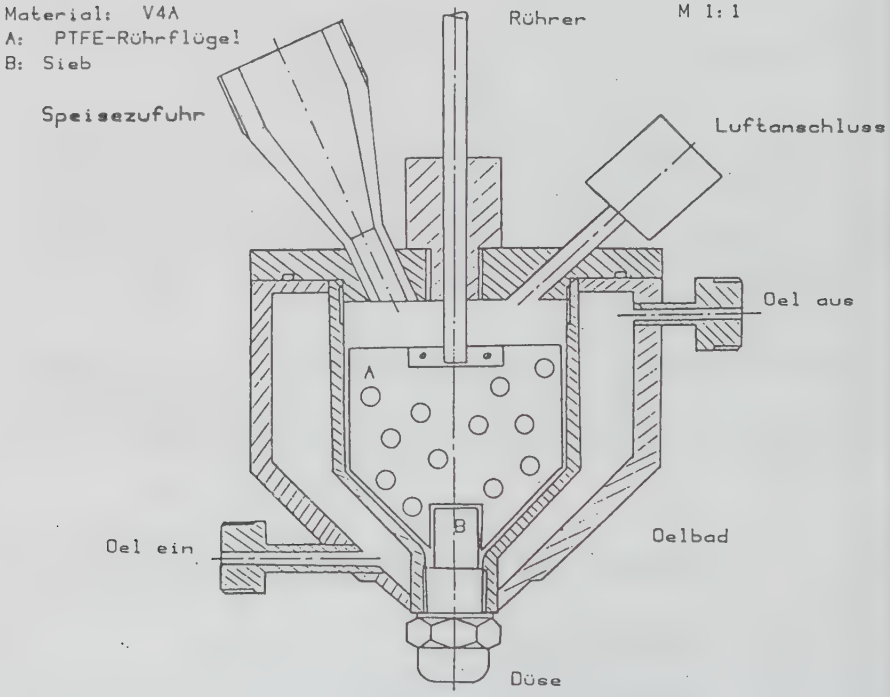


Abb. 5 Sprüherstarrungsapparatur

Sie besteht aus einem doppelwandigen, konisch gearbeiteten Topf mit abschraubbarem Deckel. Alle Teile sind aus Edel-Stahl gearbeitet. Der Deckel besitzt eine zentrale Bohrung für ein Rührwerk und zwei weitere für Druckluftanschluß und die Speisezufuhr.

Beheizt wird die Apparatur über ein thermostatisierbares Umwälzsystem, mit dem erhitztes Öl durch den Hohlmantel des Topfes gepumpt wird. Das Gewinde der Düse, die in der Mitte des konisch zulaufenden Bodens angebracht ist, wird über das Ölbad beheizt.

2.4.2. Düsen

Als Zerstäubungseinrichtung erweisen sich Einstoffdüsen als geeignet. Dieser Düsentyp ist für Viskositäten der zu versprühenden Schmelze bis zu 100 mPas anzuwenden (40).

Die Auswahl einer für die vorliegende Problemstellung optimalen Einstoffdüse erfolgte nach folgenden Kriterien:

1) enges Kornspektrum im Bereich bis zu 1.000 µm
2) geringe Fallstrecke für das entstehende Gut (≤ 2,5 m)
3) Eignung zum Versprühen von Suspensionsschmelzen
4) geringer Sprühdruck
5) Verzicht auf eine Vibrationseinrichtung am Sprühaggregat.

Wie systematische Untersuchungen zeigten, erfüllten SCHLICK®-Hohlkegeleinstoffdüsen mit 0,2 mm Bohrung die genannten Voraussetzungen. Die Anlage konnte sowohl bei Düsen mit 30° Sprühkegelöffnung als auch mit 90° problemlos betrieben werden. Es wurden zunächst orientierende Versuche mit Hilfe der 30° Düse, die eine zentrale runde Bohrung besitzt, bei 0,5 bar durchgeführt.

Folgende Rezeptur wurde versprüht:

Gentamycinsulfat	5 %
Bariumsulfat	7 %
Stearylalkohol	5 %
Cetylpalmitat	83 %

Dabei resultierte die in Abbildung 6 dargestellte Korngrößenverteilung. Über 90 % der Pellets liegen im Bereich von 250 bis 630 µm.

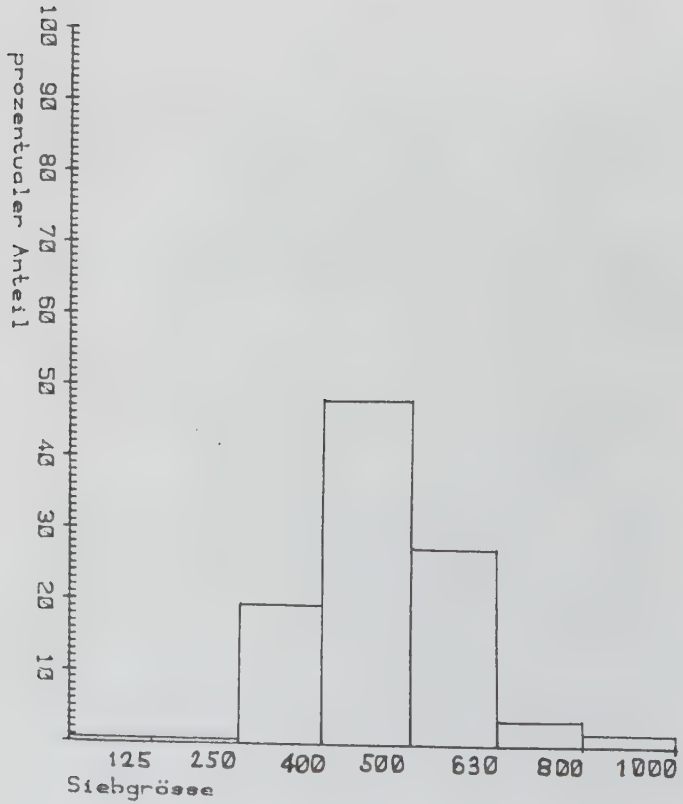


Abb. 6 Korngrößenverteilung einer sprüherstarrten Gentamycin/Cetylpalmitat-Mischung bei 65 °C, 0,5 bar, 0,2 mm Düsenbohrung (30°-Öffnungswinkel)

Für den beabsichtigten Einsatz der Pellets in Arterien war diese Teilchengröße zu groß, so daß weitere Versuche zur Erzielung eines Produkts mit einem mittleren Durchmesser von 200 - 250 µm notwendig waren. Dieses Ziel konnte bereits durch Substitution der 30° Düse durch eine mit 90° Sprühkegelöffnung erzielt werden. Bei diesem Düsentyp liegt statt einer runden Bohrung eine Schlitzöffnung vor, die einerseits die Schmelze stärker zerteilt, zum anderen auch eine höhere Durchsatzleistung zeigt.

Abbildung 7 zeigt eine 30° bzw. 90° Einstoffdüse sowie ein Düsennetz.

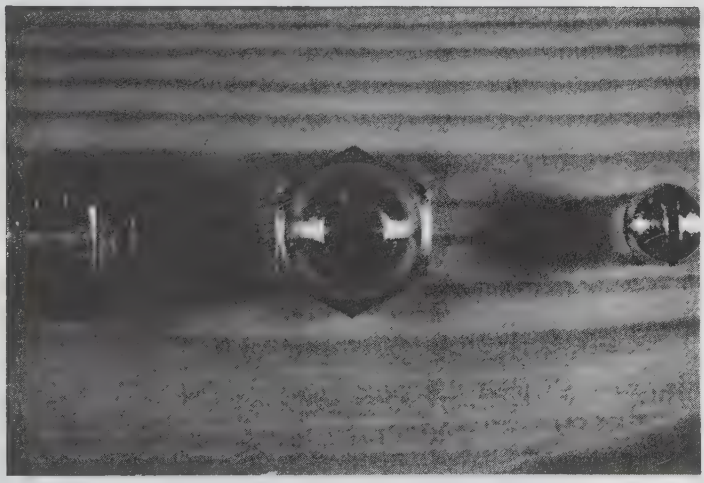


Abb. 7 Hohlkegeleinstoffdüsen mit 90° und 30° Sprühkegelöffnung sowie einschraubbares Düsennetz

In Abhängigkeit von den Eigenschaften der Schmelze, des Feststoffanteils, der Viskosität, der Oberflächenspannung kann es zu einer Verschiebung der Korngrößenverteilung kommen (41).

Um ein Verstopfen der Düsen beim Versprühen von Suspensionen zu vermeiden, erwies sich der Einbau eines Düsennetzes (0,2 mm lichte

Maschenweite) unmittelbar vor der Düse als vorteilhaft.

Überraschend zeigte sich, daß in allen Fällen ein Druck von 0,2 bis 1 bar ohne Zuhilfenahme einer Vibrationseinrichtung zur Erzielung eines engen Kornspektrums ausreichend war.

Die Durchsatzleistung verschiedener Düsentypen ist in Abbildung 8 wiedergegeben.

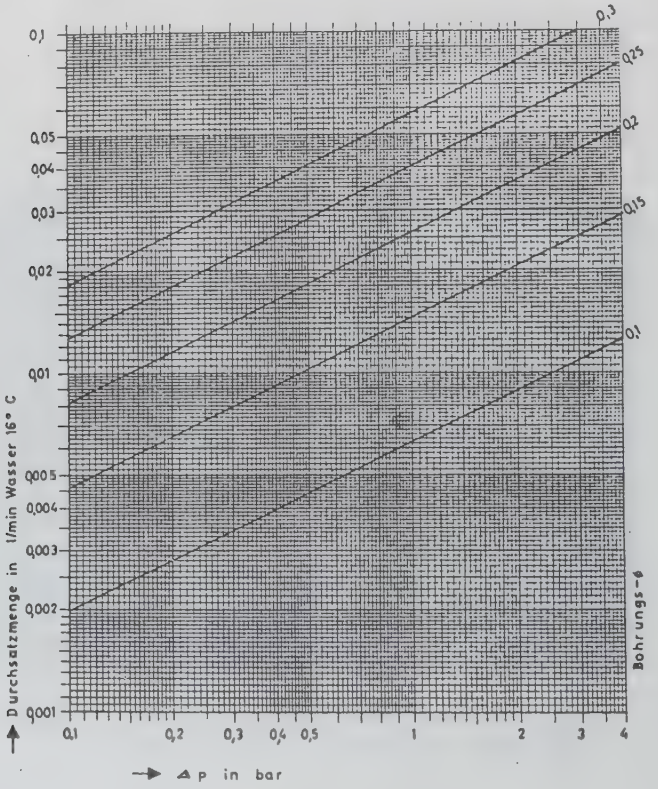


Abb. 8 Leistungsdiagramm für SCHLICK®-Einstoffdüsen

Die Temperatur bei der Sprüherstarrung sollte ca. 10 °C oberhalb des Schmelzpunktes der Fettkomponente liegen.

2.4.3. Aussehen des Sprühproduktes

Die hergestellten Sprüherstarrungsprodukte haben folgendes Aussehen (Abb. 9 und 10).

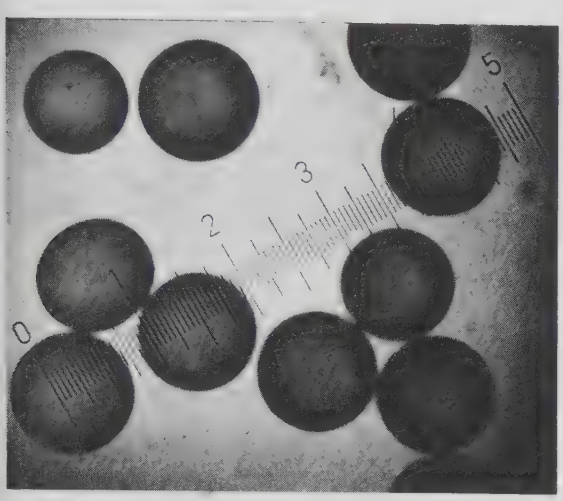


Abb. 9

Polarisationsmikroskopische Aufnahme von sprüherstarrtem Cetylpalmitat

⟷ 50 µm

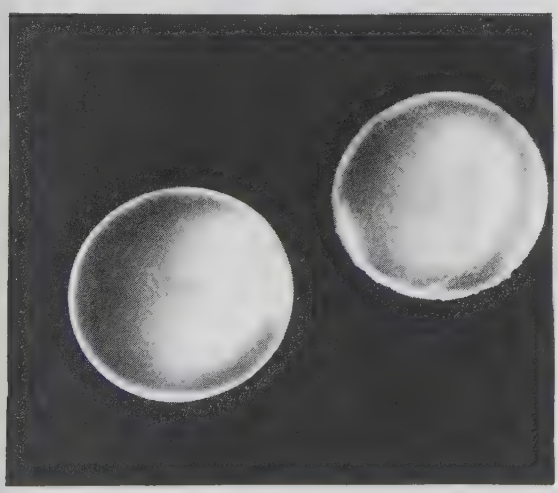


Abb. 10

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von sprüherstarrtem Cetylpalmitat

⟷ 100 µm

Im Gegensatz zu reinen Cetylpalmitat-Pellets erkennt man bei wirkstoffhaltigen (s. S. 7) deutlich in Erscheinung tretende Reliefstrukturen. In allen Fällen handelt es sich um ideal massivkugelförmige Teilchen.

3. Hilfsstoffe

3.1. Theoretische Betrachtungen

Für die Herstellung von sprühvertropften Retardpellets sind prinzipiell Fette, Fettsäuren, Fettalkohole, Wachse und Polyethylenglykole, um ein paar Beispiele aufzuführen, geeignet.

In diesem Zusammenhang ist auch das im Handel als Hoechst-Wachs E® geführte Produkt zu nennen. Darunter versteht man das mit 1,2-Ethandiol teilveresterte natürliche Gemisch von Montansäuren (C_{16}-C_{36}), die aus Montanwachs durch oxidative Reinigung gewonnen wurden.

Wie aus der Literatur bekannt ist, können lipophile Grundlagen, wie z.B. Fettsäurepartialglyceride, für die Herstellung von schmelzerstarrten Retardarzneiformen eingesetzt werden.

In der Patentliteratur sind u.a. Formulierungen auf Basis von höher schmelzenden (31) Wachsen oder auch Stearylalkohol (42) beschrieben. Allerdings beschränkt sich der Anwendungsbereich auf orale Arzneiformen, wobei die in Gelatinekapseln abgefüllten Sprüherstarrungsprodukte eine nahezu pH-unabhängige, den Wirkstoff gleichmäßig freisetzende Arzneiform darstellen. Ungeeignet ist dieses Verfahren allerdings für thermolabile Stoffe, für hochviskose Schmelzen oder Zubereitungen mit einem Feststoffanteil von über 30 Prozent.

Grundsätzlich steht mit der Sprüherstarrung auf Basis lipophiler Grundlagen ein geeignetes Verfahren zur Herstellung von Retardmikropellets zur Verfügung.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Herstellung von Depotpellets zur parenteralen Applikation. Die Auswahl der Grund- und Hilfsstoffe ist daher sehr reduziert.

Voraussetzung für die hier angewandte i.a.-Applikation ist eine Partikelgröße von durchschnittlich 225 µm (vgl. S. 1).

Die große Oberfläche impliziert eine rasche Freisetzung, so daß eine gut retardierende Grundlage gefunden werden mußte. Dadurch kamen Substanzen wie Carbowaxe oder Glycerolmonostearat-Produkte als alleinige Trägerstoffe nicht in Betracht, doch wohl als Zusätze. Weiterhin sollte der Schmelzpunkt der Grundlage nicht zu hoch gewählt werden, um den zu inkorporierenden Arzneistoff nicht zu schädigen.

Für die praktische Durchführung einer Sprüherstarrung ist die Fallstrecke entscheidend: Das zu versprühende oder zu vertropfende Produkt sollte daher ein geringes Erstarrungsintervall haben. Selbstverständlich mußte die Grundlage auch chemisch indifferent sein. In die engere Wahl kamen daher körpereigene bzw. physiologisch unbedenkliche Produkte.

Im Arbeitskreis von P. SPEISER (38) konnten unter Einsatz von Hochfrequenzgeneratoren Sprüherstarrungsprodukte auf Basis von Triglyceriden hergestellt werden. Eine Retardierung für peroral applizierbare Präparate wurde durch in-vitro-Untersuchungen nachgewiesen. Als Nachteil muß die verfahrenstechnisch aufwendigere Vibrationseinrichtung angesehen werden und darüber hinaus die Tatsache, daß Glyceride mit einer Fettsäure (Glyceroltrilaurat, -myristat, -palmitat) eine ausgeprägte Polymorphie besitzen (43). Da durch Veränderung der physikalischen Eigenschaften eine Beeinflussung der Freisetzung und mechanischen Stabilität nicht auszuschließen ist, sollte diese Grundlage für den vorgesehenen Zweck keine Anwendung finden.

3.2. Cetylpalmitat (CP)

3.2.1. Eignung zur Sprüherstarrung

Wie unter Kapitel 2.4. (s. S. 15) beschrieben, konnten mit Hilfe einer einfachen Schmelzvertropfungsapparatur ohne Vibrationseinrichtung bestimmte Wachse in kugelförmige Massiv-Pellets mit enger Korngrößenverteilung überführt werden. Als besonders vorteilhaft erwies sich das Wachs Cetylpalmitat, welches man bei ca. 60 °C - der Schmelzpunkt liegt bei 46 - 48 °C - unter Anwendung von ca. 0,5 bar mit Hilfe von Einstoffdüsen - z.B. mit Düsenbohrung 0,2 mm - vertropfen kann. Als besonderer verfahrenstechnischer Vorteil ist die Tatsache anzusehen, daß unter diesen Bedingungen sehr kurze Erstarrungszeiten und somit sehr geringe Fallstrecken für das vertropfte Produkt benötigt werden. Somit ist es möglich, die Vertropfungsapparatur in einer Höhe von ca. 2 m in jedem normalen Laborraum zu betreiben. Damit läßt sich die Darstellung der Mikropellets nicht nur in jedem geeigneten Raum, sondern auch unter den Anforderungen der GMP-Richtlinien, d.h. unter aseptischen Bedingungen (Laminar-Air-Flow) durchführen. Dieser Aspekt ist angesichts der parenteralen Anwendung der Präparate von Bedeutung. Eine Keimfreiheit des Produktes kann durch Sterilisation der Ausgangsmaterialien und die beschriebene aseptische Arbeitsweise gewährleistet werden. Darüber hinaus bietet die Grundlage sehr ungünstige Bedingungen für ein mikrobielles Wachstum.

3.2.2. Physikochemische Eigenschaften

3.2.2.1. Differentialthermoanalytische (DTA) Untersuchungen

Cetylpalmitat ist im Monographievorschlag für das DAB 9 beschrieben und findet u.a. als synthetischer Austauschstoff für Walrat breite Anwendung. Bei Cetylpalmitat handelt es sich um ein Estergemisch aus gesättigten Fettsäuren und gesättigten Alkoholen.

Es besteht überwiegend aus Palmitinsäurecetylester ($C_{32}H_{65}O_2$). Bei dem verwendeten Handelsprodukt (Cutina CP®), welches den genannten Monographie-Anforderungen für Walrat genügt, handelt es sich um weiße Schuppen, die bei 46 - 51 °C schmelzen.

Eigene DTA-Untersuchungen zeigten ein Schmelzintervall mit einem Maximum bei 49,5 °C. Bei Aufzeichnung der Abkühlkurve konnten keine Anhaltspunkte für die Bildung polymorpher Modifikationen festgestellt werden.

Weiterhin waren bei Aufheiztemperaturen bis 160 °C und einstündigem Tempern bei dieser Temperatur keine Veränderungen des Wachses zu beobachten (Abb. 11).

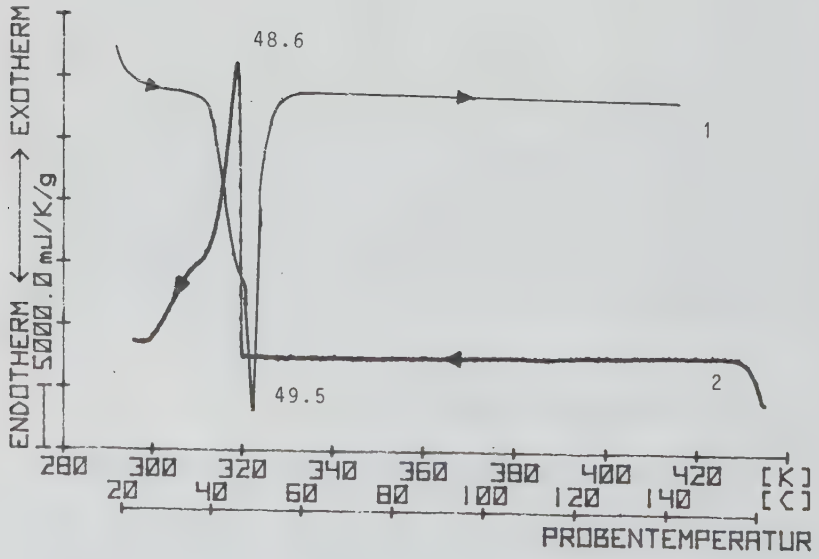


Abb. 11 DTA-Kurve von Cetylpalmitat (Cutina CP®)
1 = Aufheizkurve
2 = Abkühlkurve

3.2.2.2. Röntgendiffraktometrische (RD) Untersuchungen

Bei DTA-Untersuchungen stellte man eine spontan verlaufende Kristallisation fest. Röntgendiffraktometrische Untersuchungen im Weitwinkelbereich zeigen den kristallinen Charakter von Cetylpalmitat (Abb. 12).

Vier deutliche Reflexe bei 2 θ = 5,8 °, 21,2 °, 23,5 ° und 29,7 ° sowie das Fehlen eines amorphen Halos sind für die Substanz charakteristisch.

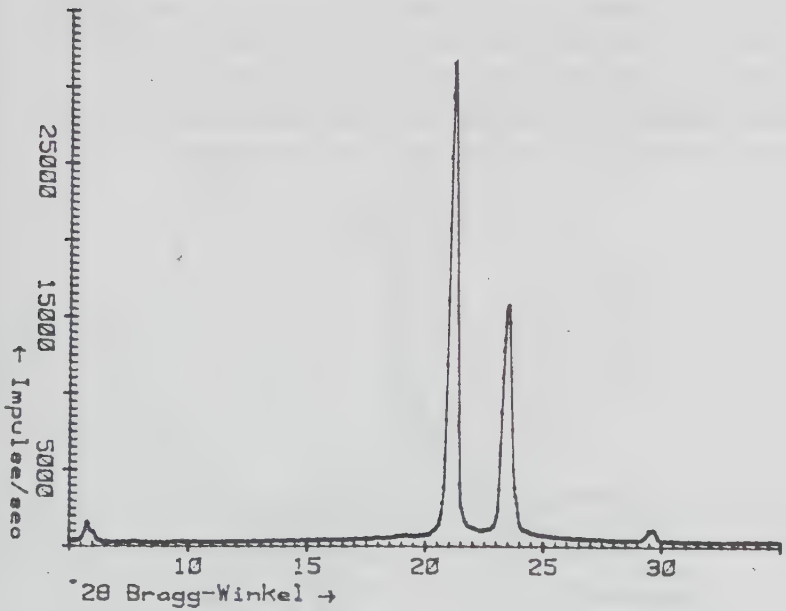


Abb. 12 Diffraktogramm von schmelzerstarrtem Cetylpalmitat

2 θ	d (Å)
21,2°	4,2
23,5°	3,8

Auch Glycerolmonostearat ist bei Raumtemperatur eine feste, kristalline Substanz. Wie bei KLOKKERS (145) erst kürzlich berichtet, bildet sich nach Abkühlen aus der Schmelze zunächst die metastabile α-Modifikation, die in Abhängigkeit vom Monoestergehalt verschieden schnell in die stabile β-Modifikation übergeht. Unterscheidbar sind die α- und die β-Modifikation über ihre Weitwinkeldiffraktogramme.

In Abbildung 12a sind die Diffraktogramme von GMS 90 (molekulardestilliert) dargestellt, die nach unterschiedlichen Zeiten aufgenommen wurden. Nach 16 Tagen war der Umwandlungsprozeß abgeschlossen.

Eigene diffraktometrische Untersuchungen unter Verwendung der Arzneibuchqualität zeigten, daß gleichfalls Veränderungen der Substanz in Abhängigkeit von der Zeit auftraten.

Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse wurde Cetylpalmitat gegenüber Triglyceridderivaten der Vorzug gegeben.

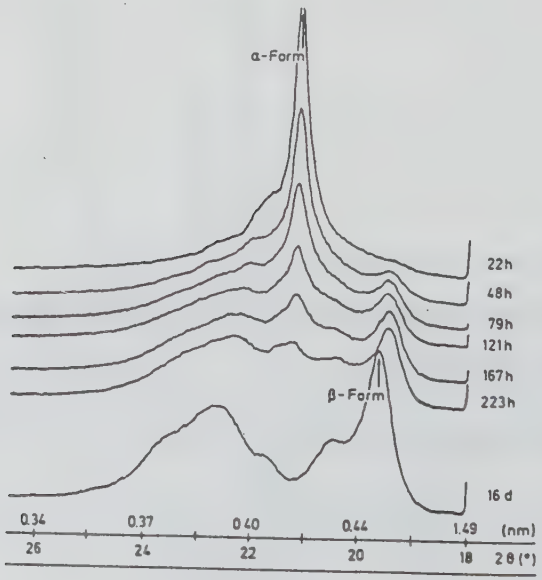


Abb. 12a Weitwinkeldiffraktogramme von GMS 90 (nach KLOKKERS)

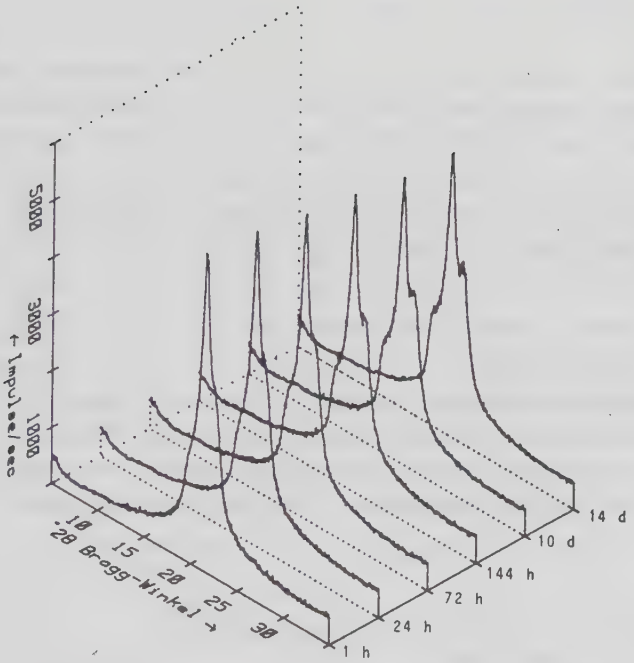


Abb. 12b Weitwinkeldiffraktogramme von GMS (Arzneibuchqualität)

3.2.2.3. Lösungseigenschaften

Cetylpalmitat ist leicht löslich in Aceton, Chloroform und Schwefelkohlenstoff, wenig löslich in Benzol. Cetylpalmitat ist in Wasser und somit auch in Körperflüssigkeiten praktisch unlöslich. Ein "Auflösen" der parenteral applizierten Formkörper geschieht somit lediglich durch eventuelle Hydrolyse, enzymatische Spaltung oder, wie später bei den Komprimaten noch zu beschreiben sein wird, durch mechanischen Abbau.

Aufgrund dieser Eigenschaften kommen für die Freisetzung folgende Mechanismen in Frage:

1) Freigabe ohne Abbau der Matrix durch Diffusion
2) Freigabe durch enzymatischen Abbau der Matrix. Es kommt dabei durch "Auflösung" der Pellets zur Wirkstofffreisetzung mit gleichzeitiger Diffusion.

Die Frage, welches Freigabeprinzip dominiert, ist abhängig von (38)

- Diffusionsverhalten Wirkstoff/Matrix
- Lipaseaktivität
- dem Verseifungsgrad des Esters.

Davon ausgehend, daß keiner der aufgeführten Freigabemechanismen spontan abläuft, darf eine relativ langsame Wirkstofffreisetzung aus CP-Pellets erwartet werden.

Aus technischen Gründen oder aufgrund der Wirkstofffreigabe kann es sinnvoll sein, weitere Hilfsstoffe einzusetzen. Möchte man die Freisetzung inhibieren, so ist dies durch Einsatz höher schmelzender Wachse bzw. deren Komponenten möglich. Eine Beschleunigung hingegen kann durch Verwendung von partiell wasserlöslichen Hilfsstoffen erzielt werden.

Dies ist aber im Falle der direkten Gabe von Pellets normalerweise nicht notwendig, da die große spezifische Oberfläche günstige Voraussetzungen für eine nicht zu stark behinderte Diffusion bietet.

4. Mikropellets

Ziel der Arbeit war die Entwicklung von Formkörpern zur intrakorporalen Applikation.

Im Vordergrund stand dabei zunächst die Herstellung zytostatikahaltiger Pellets mit verzögerter Freisetzung zur i.a.-Behandlung des malignen Blasenkarzinoms. Besondere Bedeutung kommt zur Zeit dem Wirkstoff Cisplatin zu. Daneben sind auch Mitomycin, Daunarubicin u.a. von therapeutischem Interesse (44).

Aber nicht nur zytostatikahaltige Mikropellets können zur parenteralen Applikation geeignet sein, sondern auch solche, die ein Antibiotikum, wie z.B. Gentamycin als Wirksubstanz enthalten. Letztere wären beispielsweise bei Weichteilinfektionen unmittelbar oder als Komprimat verpreßt einsatzfähig (s. S. 73).

4.1. Entwicklung einer Rezeptur

Die Freisetzungsgeschwindigkeit wird bekanntlich maßgeblich bestimmt durch

1) die Teilchengröße
2) den Wirkstoffgehalt
3) den Diffusionskoeffizienten des Wirkstoffes in der Matrix
4) die Wasserlöslichkeit des Wirkstoffes und der Grund- bzw. Hilfsstoffe.

Wenngleich die Liberationsrate in starkem Maße von der Pelletgröße abhängig ist, so stand in vorliegendem Fall nur eine geringe Variationsmöglichkeit zur Verfügung, da durch die i.a.-Applikation ein maximaler Durchmesser von 200 - 250 µm vorgegeben war.

Ebenso bestand bezüglich des Wirkstoffgehaltes eine Einschränkung:

Bekannt ist, daß mit zunehmendem Prozentsatz die Freisetzung beschleunigt wird (45). Um eine ausreichende Freisetzungsinhibition bei gegebener Teilchengröße zu erzielen, muß der Grundlagenanteil, nämlich Cetylpalmitat, relativ hoch sein. Es sollten deshalb auch keine hydrophilisierenden Zusätze - wie z.B. O/W-Emulgatoren oder Hydrokolloide - der Matrix zugefügt werden.

Für die Herstellung des Sprüherstarrungsproduktes mit dem Zytostatikum Cisplatin, einer in Wasser sehr schwer, in CP unlöslichen anorganischen Verbindung (s. S. 36), kamen zwei Wege in Betracht:

1) Lösen des Cisplatins in einem relativ leicht flüchtigen Lösungsmittel, welches mit Cetylpalmitat mischbar ist. Während des Tropfprozesses wird das Lösungsmittel, z.B. Ethanol, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, verdampft.

2) Sprüherstarrung einer Suspension.

Im Rahmen von Vorversuchen mit dem wasserlöslichen Modellfarbstoff Methylenblau konnte festgestellt werden, daß die Vertropfung lösungsmittelhaltiger Schmelzen prinzipiell möglich ist. Allerdings mit der wesentlichen Einschränkung, daß die Wirkstoffverteilung inhomogen war. Dies war bereits visuell sichtbar. Zudem enthielten die Produkte Lösungsmittelreste. Neben der Tatsache, daß die o.g. Lösungsmittel im vorliegenden Fall verfahrenstechnisch unerwünscht waren, mußte auch berücksichtigt werden, daß es durch sie zu einer Veränderung des Cisplatinkomplexes kommen konnte (46).

Somit verblieb nur das Vertropfen einer Suspension. Die stets vorhandene Gefahr eines Düsenverstopfens durch aggregierte Wirkstoffpartikel konnte durch ein schnell rotierendes Rührwerk und den Einbau eines Düsennetzes beseitigt werden (s. S. 19).

Systematische Untersuchungen ergaben, daß folgende Rezeptur 1 für die tierexperimentellen Versuche vorteilhaft ist:

cis-Diammindichloroplatin (Cisplatin)	5 %
Stearylalkohol*	5 %
(γ-Eisenoxid	5 %)
Cetylpalmitat	85 %

Herstellung von Pellets:

Cetylpalmitat und der Fettalkohol werden bei ca. 60 °C geschmolzen und anschließend die Feststoffe darin suspendiert. Die Vertropfung erfolgt durch eine Düse von 0,2 mm und einem Öffnungswinkel von 90° bei 0,5 bar.

4.2. Diskussion der Zusammensetzung

Ein Zusatz von 5 - 10 % Stearylalkohol erwies sich als vorteilhaft, einerseits zur Verfestigung des Sprüherstarrungsproduktes, zum anderen bedingte es eine bessere Benetzung der Feststoffanteile. Ein höherer Gehalt an Stearylalkohol führte jedoch zu einem weiter gestreuten Kornspektrum und im Falle eines gut wasserlöslichen suspendierten Wirkstoffs zu Kristallwachstumserscheinungen. Das γ-Eisenoxid wurde lediglich im Tierversuch zur Lokalisation der Mikropellets eingesetzt.

Da nach KATO (9) Mikrokapseln mit einer durchschnittlichen Größe von 200 µm im Tumor vorhandene arterio-venöse Fisteln passieren und daher zum Lungeninfarkt führen können, ist neben der definierten Teilchengröße eine exakte Lokalisation unabdingbar für eine risikoarme und erfolgreiche Therapie. Mit Hilfe eines externen Magnetfeldes lassen sich eisenoxidhaltige Pellets direkt an den Wirkort - im vorliegenden Fall an die Blasenwand - dirigieren und werden gleichzeitig dort fixiert.

---

* Das Produkt hatte einen Gehalt von 93 % (gaschromatographische Untersuchung).

5. Wirksame Bestandteile

5.1. γ-Eisenoxid

Zur magnetischen Fixierung partikulärer Stoffe im Organismus sind nach Literaturangaben Zink-Eisen-Ferrit (8), Magnetit (47) und ein wäßriges Ferrofluid (wäßrige Suspension von Fe_3O_4) (48-50) geeignet.

Für die nachfolgend beschriebenen Tierversuche wurde das Eisenoxid Sicopharm®, und zwar in Form der γ-Modifikation, verwendet. Das genannte Eisenoxid ist ein speziell für den pharmazeutischen Bereich gereinigter Pigmentfarbstoff, der in feinster Zerteilung (unter 1 µm) vorliegt, was für die angewandte Sprüherstarrungstechnik vorteilhaft war.

Vor einer Fortsetzung der Versuche mußte gezeigt werden, daß eine derartige Zubereitung an einer bestimmten Stelle des Gefäßsystems mit Hilfe eines Permanentmagneten fixiert werden konnte.

Dazu wurde eine wirkstofffreie Rezeptur 2 folgender Zusammensetzung

γ-Eisenoxid	5 %
Stearylalkohol	5 %
Cetylpalmitat	90 %

an eine Prüfstelle zur anwendungstechnischen Untersuchung übergeben (51).

Dazu wurden nachfolgend beschriebene in vitro Versuche zur intraarteriellen Cytostase durchgeführt.

Gefertigt wurde ein Plexiglasmodell des arteriellen Gefäßbaumes im kleinen Becken, welches in Größe und Gefäßdurchmessern menschlichen Verhältnissen entsprach (Abb. 13).

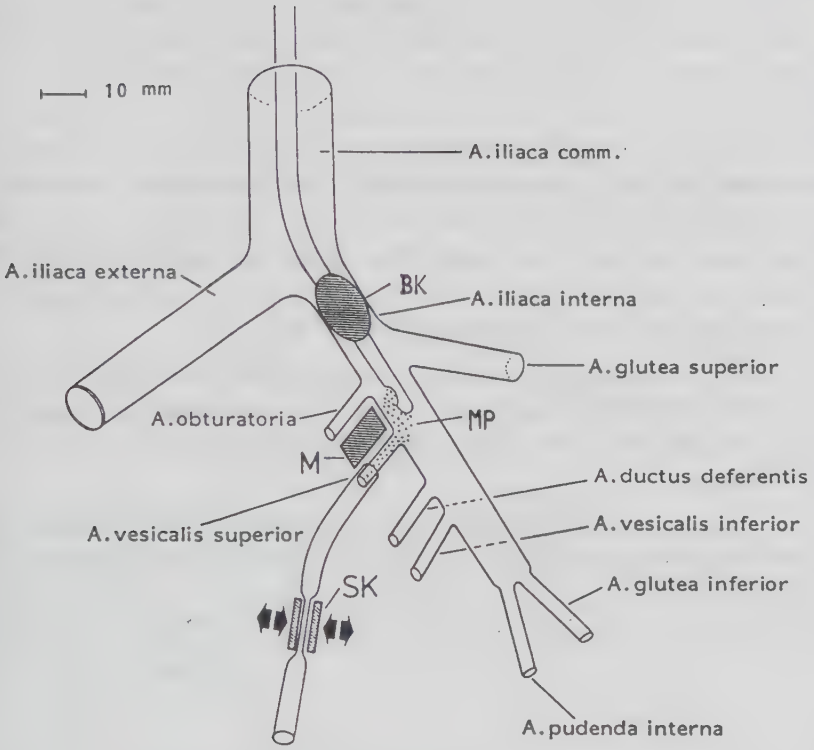


Abb. 13 Gefäßmodell der Arteria Iliaca und ihrer Äste (Ansicht von lateral)

MP = Mikropellets
SK = Schlauchklemme
BK = Ballonkatheter
M = Magnet

Die Gefäßwiderstände ließen sich durch abklemmbare Gummischläuche (SK) verändern. Ober einen Ballon-Katheter (BK) wurden magnetische Mikropellets nach Rezeptur 2 in einem wäßrigen Trägermedium dispergiert und injiziert.

Ein AlNiCo-Magnet (M) (Koerzitiv-Feldstärke H_c = 70 KA/m, Remanenz J_M = 1,1 Tesla) wurde im Blasenlumen am Abgang der art. vesicalis superior in 1 cm Abstand plaziert. Geringere Distanzen zum Gefäß führten zu wandständiger Klumpenbildung der Mikropellets.

Bei einem angenähert physiologischen Durchfluß der art. iliaca interna von 40 ml/s ließ sich keinerlei Ablenkung der Mikropellets in die art. ves. sup. erreichen.

Bewirkte man eine Reduktion des Durchflusses mit einer problemlos durchzuführenden Ballonblockade auf unter 5 ml/s, so trat eine Ablenkung von 85 $\pm$ 10 % der Mikropellets ein.

Durch einen intravesikal plazierten Permanent-Magneten läßt sich somit die Selektivität der intra-arteriellen Applikation magnetischer Mikropellets über einen geblockten Ballonkatheter beträchtlich steigern.

Durch diese Versuchsanordnung wurde die grundsätzliche Eignung der Basisrezeptur zum Transport und zur Fixierung am Bestimmungsort nachgewiesen.

5.2. Cisplatin

5.2.1. Physiko-chemische Eigenschaften

Bei der Substanz handelt es sich um eine Verbindung der Summenformel $Pt(NH_3)_2Cl_2$, die bereits bei Liebigs Annalen in der Ausgabe des Jahres 1844 beschrieben worden ist (52).

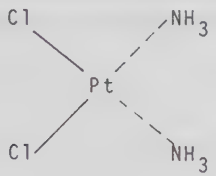
Sie liegt in Form des cis- und des trans-Isomeren vor, wobei ersteres bei Temperaturen über 200 ^oC in die Transform überführt werden kann (53).

Eine langsame Isomerisierung von cis zu trans in wäßriger Lösung beschreiben BRENSORA-BAIDALA (54).

cis-Diamindichloroplatin (DDP) ist unter der USAN-Bezeichnung (United States Adapted Name) Cisplatin bekannt und wurde wie folgt synthetisiert:

$$K_2(PtCl_4) + 2\ NH_3 \dashrightarrow cis(Pt(NH_3)_2Cl_2) + 2\ KCl$$

Strukturell stellt die Verbindung einen Komplex mit einem zentralen Platinatom dar, das von den Chloratomen und Ammoniumgruppen in cis-planarer Beziehung umgeben ist (55):



Bei Cisplatin handelt es sich um ein gelbes Pulver, das eine Löslichkeit von ca. 1 mg/ml in Wasser besitzt. Nach GMELIN (53) zersetzt sich die Substanz bei 270 °C unter NH_4Cl- und HCl-Entwicklung, ab 320 °C entspricht der Verlauf der Erhitzungskurve der Transverbindung.

5.2.2. Therapeutische Aspekte

Erstmals beschrieben wurde die antimikrobielle Wirkung von ROSENBERG et al. (56). 1969 erkannten dieselben Autoren die Eignung als starkes Antitumormittel (57). Man fand heraus, daß lediglich das cis-Isomere zytostatische Eigenschaften besitzt. Als Wirkungsmechanismus nimmt man eine bifunktionelle Quervernetzung der DNA an (44). Cisplatin wird heute weitgehend im Urogenitalbereich eingesetzt, findet aber auch für andere Gebiete Verwendung.

Trotz der nachgewiesen guten medizinischen Wirksamkeit ergeben sich dennoch viele Probleme bei der Applikation der Substanz. So wie fast alle Zytostatika zeigt Cisplatin eine Reihe von toxischen Nebenwirkungen. Gehörschäden und langanhaltende Übelkeit, verbunden mit Brechreiz, treten bereits nach einer therapeutischen Dosis auf. Viel gravierender ist jedoch die starke Nephrotoxizität (59).

Da Cisplatin auch allergische Hautreaktionen (60) hervorruft sowie Zytostatika allgemein potentiell kanzerogene und teratogene Eigenschaften besitzen, erfordern Verarbeitung und Umgang mit antineoplastischen Substanzen und deren Zubereitungen erhöhte Vorsichtsmaßnahmen.

5.2.3. Stabilität

Nicht nur therapeutische Schwierigkeiten sind mit dieser Substanz verbunden, auch die physikalischen Eigenschaften sind für Probleme bei der intravenösen Applikation verantwortlich.

Cisplatin ist nur sehr schwer wasserlöslich - ca. 1 mg/ml bei 20 °C. Bei einer therapeutischen Dosierung von 50 - 100 mg/m^2 sind also 80 - 180 ml der gesättigten Lösung zu applizieren (61). Neben der Schwerlöslichkeit stellt auch die Instabilität in Wasser ein Problem dar:

$$cis\text{-}(Pt(NH_3)_2Cl_2) + H_2O \rightleftarrows cis\text{-}(Pt(NH_3)_2(H_2O)Cl)^+ + Cl^- \qquad (62)$$

Durch einen Zusatz von Chlorid-Ionen, z.B. in Form von isotonischer Kochsalzlösung, kann allerdings eine gute Haltbarkeit über 24 Stunden erzielt werden (63,64). Neueste Patentanmeldungen zeigen jedoch, daß durch zusätzliche Einstellung eines sauren pH-Wertes auch eine mehrmonatige Stabilität erreicht werden kann (65).

Als Fertigarzneimittel finden Ampullen in Form wäßriger Lösungen

mit solubilisierenden und/oder stabilisierenden Zusätzen, wie z. B. Polyethylenglykole, sowie spezielle Lyophilisate Verwendung (66,65).

Eine stabilisierte Arzneiform gibt bekanntlich keine Gewähr für eine Stabilität und Wirksamkeit im Organismus. Untersuchungen zur Metabolisierung und Wirksamkeit der Metaboliten im Plasma wurden von DALEY-YATES (67) durchgeführt. Sie fanden, daß bereits 15 Minuten nach Injektion die Metabolisierung einsetzt. Hierbei ist die Verweilzeit der Zersetzungsprodukte im Körper länger als die des Cisplatins. Dies läßt die ihnen eigene Nephrotoxizität und jene des Cisplatins noch stärker in Erscheinung treten.

Resümierend sei festgehalten, daß folgende Nachteile bei der i.v.-Therapie von Cisplatin bedacht werden müssen:

1) die Möglichkeit einer chemischen Instabilität;
2) die Tatsache einer breiten systemischen Wirkung, die alle beschriebenen Nebenwirkungen besonders in Erscheinung treten lassen.

Wie bereits eingangs dargelegt, sollten diese Probleme durch die Entwicklung lipophiler Mikropellets zur "lokalen" Applikation umgangen werden.

5.2.4. Pharmakokinetik

Das biopharmazeutische Verhalten von Cisplatin stellt sich wie folgt dar: Nach i.v. Applikation von Cisplatin kommt es zu einem Abfall des Plasmaspiegels in zwei Phasen: eine rasche Anfangsabsenkung (α-Phase $t_{1/2}$ = 25,5 - 49 min) gefolgt von einer verlangsamten Elimination (β-Phase $t_{1/2}$ = 58,8 - 73 Stunden) (68-71). Die Pharmakokinetik wurde durch Studien am Menschen erstellt. Ähnliche Daten ergaben sich beim Tier (72,73). Mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeitschromatographie, Atomabsorptionsspektroskopie und der Isotopenmethode erfolgte die Wirkstoffbestimmung im biologischen Material.

6. Dispersionsmittel

Mit Rücksicht auf die Applikationstechnik müssen die Mikropellets in einer physiologisch indifferenten Trägerflüssigkeit durch einen Polyethylen-Katheter in nachfolgend beschriebener Weise - s. S. 46 - an ihren Bestimmungsort gebracht werden.

KATO (8) verwendete für seine Experimente eine gekühlte Propylenglykol-Wasser-Mischung (1+5) und beschreibt folgende Arbeitsschritte:

1) Dispergieren der Ethylcellulose-Mikrokapseln in 0,5 - 1 ml Propylenglykol in einem vorgekühlten Vial.
2) Verdünnen der Suspension mit ca. 5 ml Kochsalzlösung - vorgekühlt - unter sanftem, aber schnellem Rühren.
3) Überführen der Suspension in eine Glasspritze.
4) Sofortiges langsames Einspritzen in den Katheter.

Das beschriebene Dispersionsmittel könnte angesichts der Unlöslichkeit von Cetylpalmitat in reinem Propylenglykol grundsätzlich geeignet sein.

Beachtet werden muß bei der Auswahl des Vehikels die Tatsache, daß Fette eine Dichte unter 1 haben und zur Flotation neigen. Da mit einer Dichteerhöhung auch eine deutliche Viskositätserhöhung verbunden ist, zeigte sich im Vorversuch, daß eine höherkonzentrierte Lösung von Propandiol in Wasser - z.B. 1:1 - ebenfalls eine gleichmäßige Dispergierung erlaubte. Im Tierexperiment erwies sich dieses Vehikel allerdings als zu toxisch. Es traten beim Kaninchen massive spinale Lähmungserscheinungen auf.

Da weder aus der Praxis noch der Literatur Angaben zu Trägerflüssigkeiten bekannt waren, mußte durch systematische Versuche unter Verzicht auf Glykole nach anderen Dispersionsmitteln gesucht werden. Es zeigte sich, daß sich Polyvinylpyrrolidon als viskositätssteigernde Grundlagenkomponente unter gleichzeitigem Zusatz von Ethanol für die Tierexperimente als geeignet erwies.

Ein bevorzugtes Präparat hatte folgende Zusammensetzung:

Kollidon® 25*	10,0 %
Ethanol	15,0 %
Polysorbat 80	0,1 %
Sörensen-Phosphat-Puffer (pH 7,4)	ad 100,0 %

Herstellung unter aseptischen Bedingungen und anschließende Oberführung in Injektionsfläschchen.

Die Dichte ρ der Lösung beträgt 0,9988, die Oberflächenspannung σ 37,5 $\frac{mN}{m}$ und die Viskosität η 8,2 mPa·s (Kapillarviskosimeter). Für die praktische Durchführung wurden 100 mg unter aseptischen Bedingungen hergestellte Mikropellets (Rezeptur 1) - entsprechend 5 mg Cisplatin - in eine konisch zulaufende sterile 2 ml Glasspritze gefüllt. Anschließend zog man ca. 1 ml Dispersionsmittel auf. Die erhaltene Suspension wurde sofort appliziert. Um die in der Spritze verbliebenen Partikel ebenfalls zu transferieren, wurde mit ca. 1 ml isotonischer Kochsalzlösung nachgespült.

---

* Polyvinylpyrrolidon der molaren Masse 25000

7. Biopharmazie

7.1. Analytik von Cisplatin (DDP)

Der Koordinationskomplex von Cisplatin zeigt nur schwache Absorption im UV-Bereich (301 nm). Eine quantitative Bestimmung geringer Konzentrationen, wie sie in den Mikropellets oder gar in biologischen Flüssigkeiten vorliegen, bedarf eines höheren apparativen Aufwandes.

Unter Zuhilfenahme der HPLC konnte HINCAL (64) mittels UV-Detektion Messungen bis zu einer unteren Grenze von 20 µg/ml in wäßriger Lösung durchführen. Da jedoch die therapeutischen Plasma- und Urinspiegel meist im Bereich von 0,25 - 50 µg/ml liegen, mußte nach empfindlicheren Methoden gesucht werden. So konnte erst kürzlich durch Derivatisierung (74-76) von DDP mit Diethyldithiocarbamat (DDTC) die Nachweisgrenze bis auf 50 ng/ml (77) oder gar 25 ng/ml (78) gesenkt werden.

Diese sowie die nachfolgend beschriebenen analytischen Methoden unterscheiden jedoch nicht zwischen Cisplatin und seinen Aquometaboliten. Diesbezügliche Untersuchungen wurden von REPTA (79) durchgeführt.

Zu den noch empfindlicheren Methoden gehören die Röntgenfluoreszenzmessung (80), Isotopentechniken (81) und vor allem die flammenlose Atomabsorptionsspektroskopie. Aufgrund der relativ einfachen Handhabung und einer Nachweisgrenze für Platin von 20 ng/ml ist letztere in der Literatur häufig erwähnt (82-84).

Die in Kapitel 7.3. aufgeführten Messungen der Plasmaspiegel wurden, wie bei MASSART (85) beschrieben, erhalten (s. Anhang). Im Gegensatz zu den o.g. Autoren wurde Plasma ohne weitere Vorbehandlung bei Einhaltung bestimmter Temperaturgradienten direkt vermessen. Alle Ergebnisse waren gut reproduzierbar.

Die Bestimmung der Gewebespiegel erfolgte nach vorheriger Aufar-

beitung (Veraschung), wie von REPTA (86) beschrieben, ebenfalls mit flammenloser Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) (s. Anhang).

Zur Gehaltsbestimmung der galenischen Präparate kam u.a. die HPLC zum Einsatz. Gearbeitet wurde nach den in der Patentliteratur (87) aufgeführten Versuchsparametern und Fließmitteln und einer Lichrosorb®-NH_2 (5 µm)-Säule.

7.2. In vitro Versuche

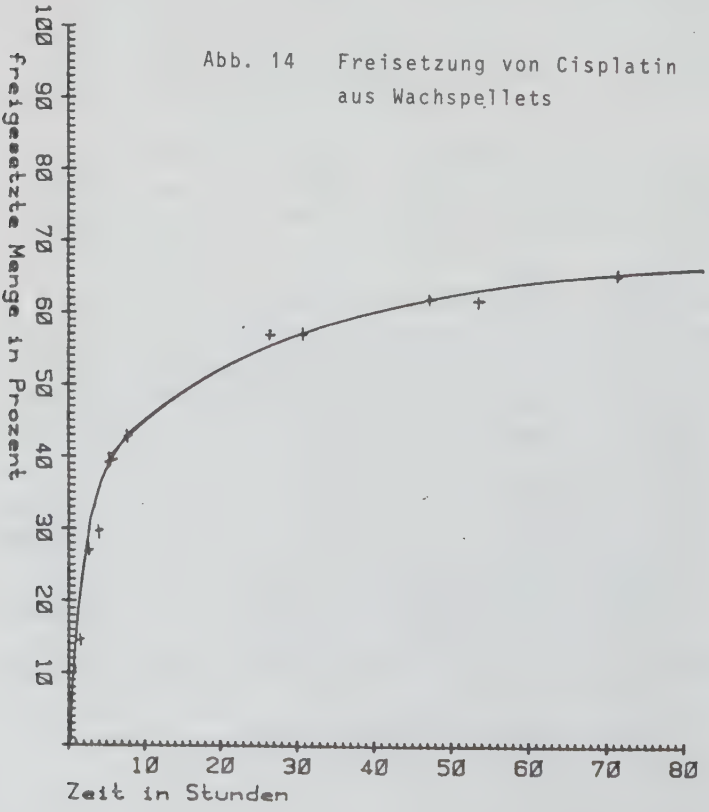
Den nachfolgend beschriebenen in vivo Versuchen wurden in vitro Untersuchungen vorangestellt. Mikropellets folgender Zusammensetzung kamen zur Anwendung:

Rezeptur 3	Cisplatin	7 %
	Stearylalkohol	5 %
	Cetylpalmitat	88 %

Eine Fraktion von 280 - 400 µm wurde für die Freisetzungsversuche herangezogen. Die Liberation erfolgte in einer Paddle-Apparatur (10 U/min) bei 37 °C mit 20 mg Pellets in 200 ml isotonischer Kochsalzlösung als Inkubationsmedium.

Hierbei ergab sich folgendes Freisetzungsprofil (Abb. 14).

Abb. 14 Freisetzung von Cisplatin aus Wachspellets



Unter den gewählten Versuchsbedingungen konnte eine geringe Auflösungs- bzw. Diffusionsgeschwindigkeit nachgewiesen werden, woraus sich eine günstige Prognose für die nachfolgenden in vivo-Untersuchungen ergab.

Allerdings muß betont werden, daß die Simulation einer Arzneistofffreigabe aus einem arteriellen Depot kaum möglich ist. Daher wurde mit der "offizinellen" Apparatur eine geringe Rotationsgeschwindigkeit des Paddlerührers gewählt.

Der Kurvenverlauf zeigt ferner, daß nach 3 Tagen noch keine quantitative Liberation eintrat, so daß noch ein beträchtliches Depot von ca. 40 % zur Verfügung steht.

Es sei angemerkt, daß solche in vitro Untersuchungen nicht in jedem Fall mit in vivo Verhältnissen vergleichbar sind.

Deshalb ist es unverzichtbar, in vivo Versuche anzuschließen.

7.3. In vivo Versuche

Für die tierexperimentellen Versuche wurden männliche Kaninchen von durchschnittlich 3,5 kg Körpergewicht verwendet. In Anlehnung an KATO führte man an den Tieren eine Laparotomie durch. Ein Polyethylen-Herzkatheter wurde über die Aorta in die rechte Femoralarterie gelegt und 100 mg der oben beschriebenen Pellets*, nach Rezeptur 1 (s. S. 33), die in ca. 1 ml Dispersionsmittel suspendiert waren, eingebracht.

Gleichzeitig hielt man an die Blasenwand, d.h. das Zielorgan, einen AlNiCo-Hufeisenmagneten, um die mit Eisenoxid beladenen Mikropellets dorthin zu dirigieren.

Nachdem sich die Katheterisierung eines Kaninchens aufgrund des geringen Gefäßlumens als sehr kompliziert erwies, wurde das Verfahren dahingehend geändert, daß die Mikropellets über einen Abbocath® in die distale Aorta injiziert wurden und durch Abklemmen der rechten arteria iliaca communis und der linken arteria iliaca externa selektiv in die linke arteria iliaca interna gelangten.

Eine weitere Variation bestand darin, daß nicht die Aorta unmittelbar punktiert wurde, sondern man applizierte die Mikropellets über die arteria mesenterica inferior. Abbildung 15 soll dies verdeutlichen.

---

* Die Dosierung beim Menschen beträgt 80 - 120 mg Cisplatin/m^2, d.h. bei einem Körpergewicht von 70 kg wird ca. 100 mg verabfolgt. Nach Umrechnung auf ein Kaninchengewicht von 3,5 kg resultierten somit als Richtwert 5 mg Cisplatin.

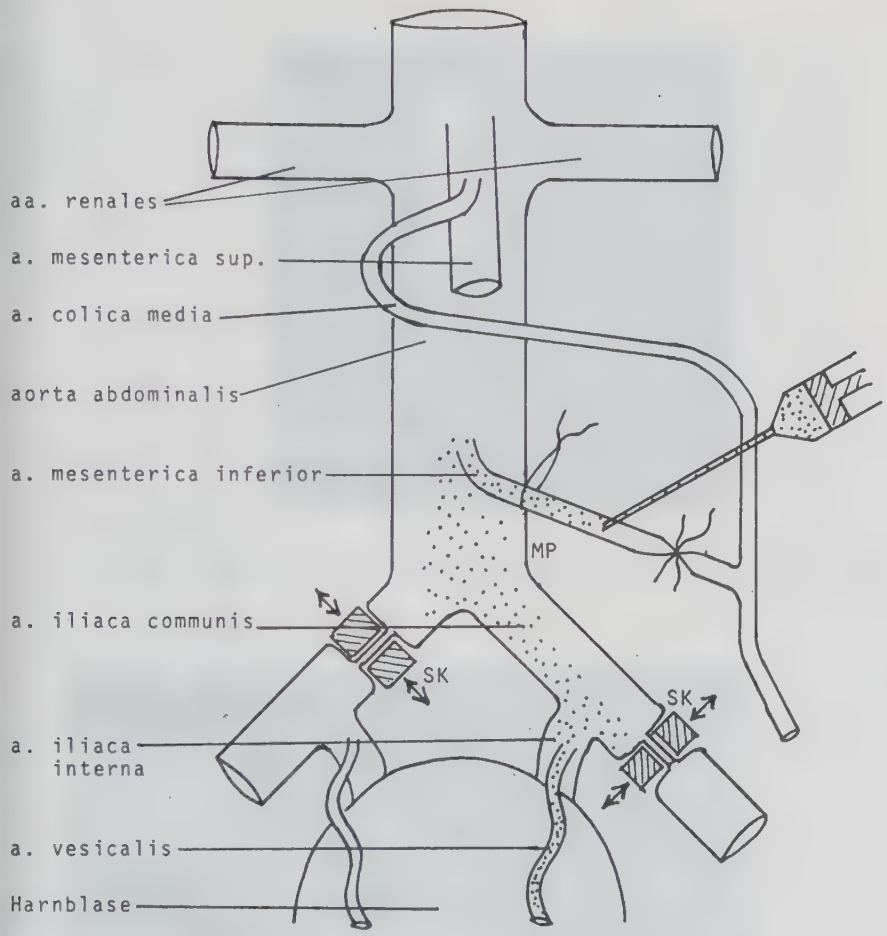


Abb. 15 Darstellung des Gefäßbaumes beim Kaninchen

SK Klemme

MP Mikropellets

a arteria

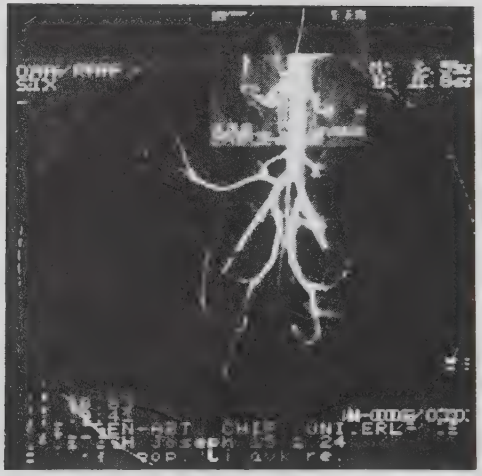


Abb. 16 Röntgenaufnahme des Gefäßbaumes beim Kaninchen

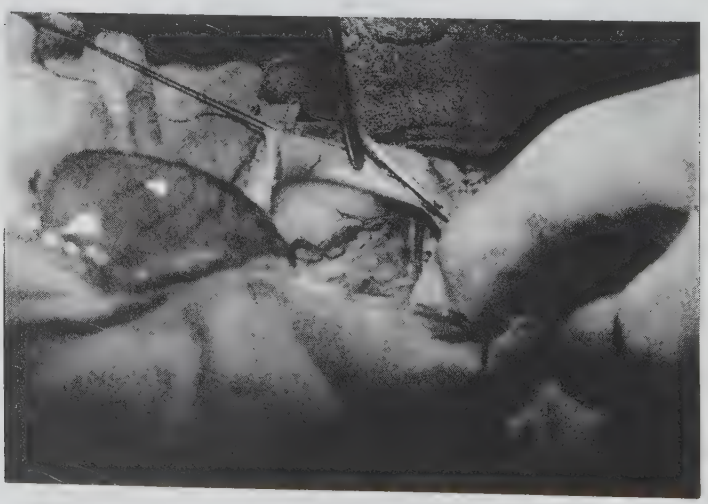


Abb. 17 Darstellung des Operationsfeldes nach der Laparotomie

Nachfolgende Abbildungen zeigen die Blutspiegelverläufe nach i.v. Applikation. Bei Abbildung 18 wurde drei Kaninchen in kurzen Abständen ca. 1 ml Blut zur Untersuchung entnommen, bei drei weiteren Kaninchen erfolgte die Entnahme tageweise (Abb. 19).

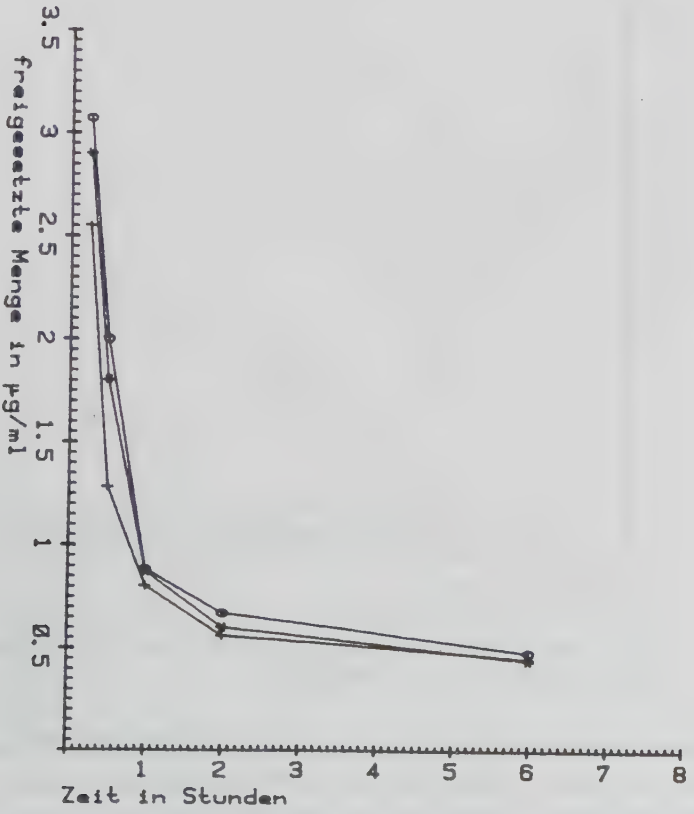


Abb. 18 Blutspiegelverlauf von Cisplatin nach intravenöser Applikation (5 mg Cisplatin)

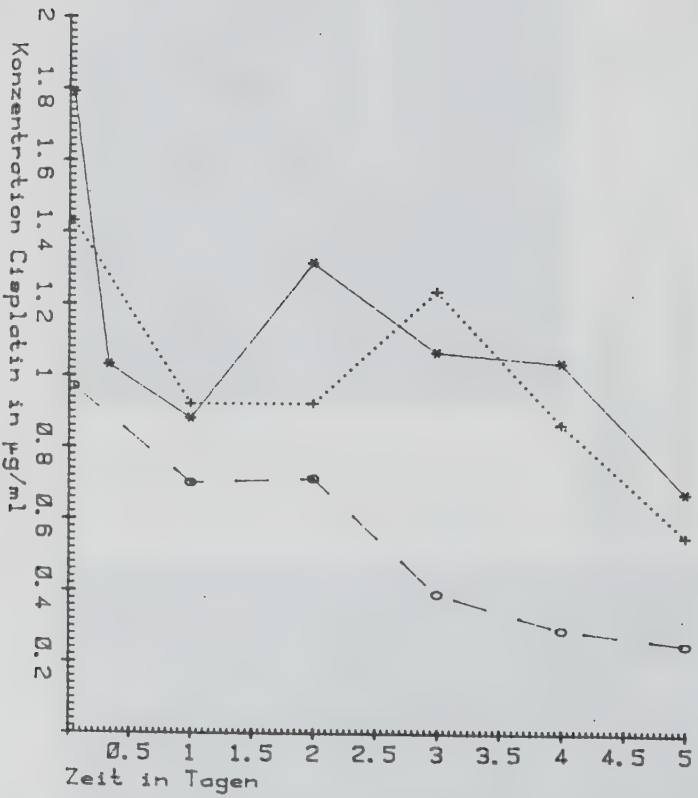


Abb. 19 Blutspiegelverlauf von Cisplatin nach intravenöser Applikation (5 mg Cisplatin)

Die Graphik verdeutlicht, daß der Konzentrationsabfall des Blutspiegels nach i.v. Injektion sehr schnell erfolgt. So ist 1 Stunde nach Applikation nur noch 1/3 der Wirkstoffmenge nachzuweisen, die 15 Minuten nach Injektion vorhanden war.

Verfolgt man den Blutspiegelverlauf über mehrere Tage, so ist eine Verlangsamung der Elimination festzustellen. Diese Ergebnis-

se stehen in Übereinstimmung mit den in der Literatur gefundenen pharmakokinetischen Werten (s. Kapitel 5.2.4.).

Erfolgt die Gabe von Cisplatin in Form von Mikropellets nach o. g. Applikationstechnik, so ergeben sich die in Abbildung 20 und 21 dargestellten Blutspiegelverläufe.

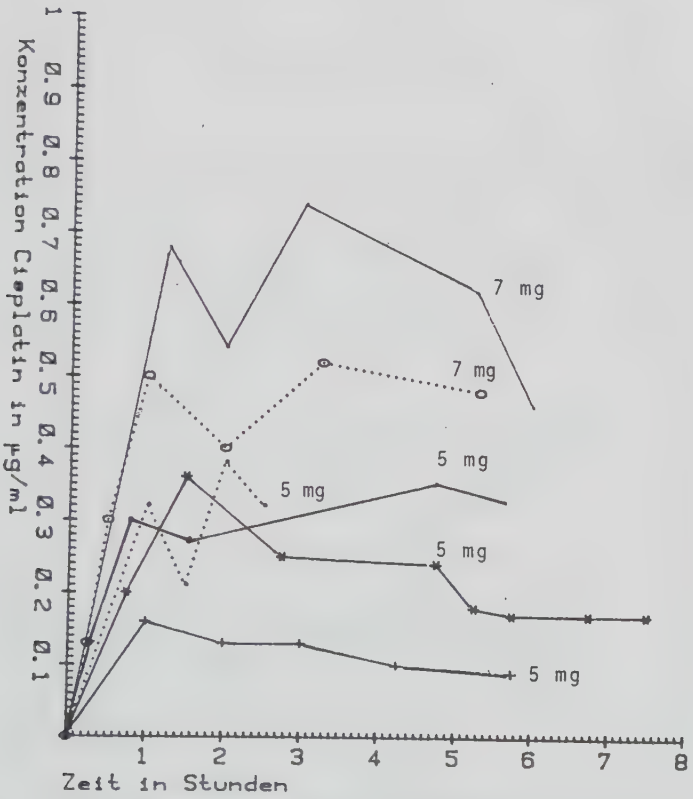


Abb. 20 Blutspiegelverlauf von Cisplatin nach intraarterieller Applikation von Mikropellets

Bei Abbildung 20 wurde den Kaninchen in kurzen Zeitabständen Blut entnommen. Vier Kaninchen erhielten Pellets mit einem Gehalt von 5 mg Cisplatin, zwei Tiere Formkörper mit 7 mg zur Erzielung einer höheren therapeutischen Dosis. Wie die Graphik zeigt, wirkt sich die Konzentrationserhöhung erwartungsgemäß auf die Größe der Blutspiegelwerte aus.

Abbildung 21 zeigt den Blutspiegelverlauf über mehrere Tage.

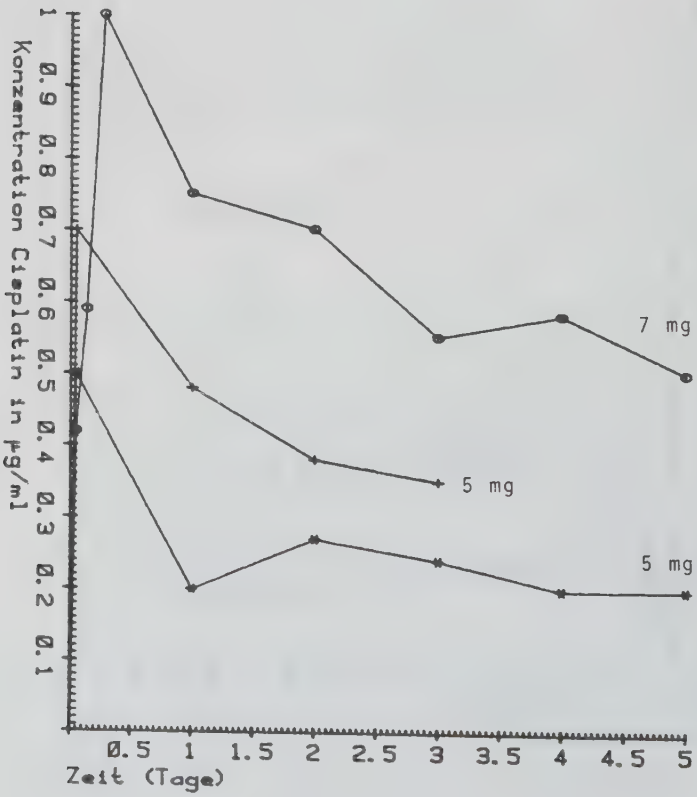


Abb. 21 Blutspiegelverlauf von Cisplatin nach intraarterieller Applikation von Mikropellets

Um zu zeigen, daß durch die beschriebene Applikationstechnik sowie die Arzneiform Organe selektiv behandelt bzw. der Gesamtorganismus entlastet werden kann, wurden Gewebeproben entnommen.

In nachstehender Tabelle ist die Verteilung von Cisplatin in verschiedenen Gewebetypen bzw. Organen sowie ein Vergleich von i.v. und i.a. Applikation wiedergegeben.

Betrachtet man in Tabelle 1 die für das Zielorgan Blase gefundenen Gewebekonzentrationen, so kann festgestellt werden, daß bei i.v. Applikation des gelösten Wirkstoffes nach 8 Stunden höhere Werte gefunden werden als nach i.a. Gabe der Mikropellets. Wird eine Bestimmung nach 5 Tagen vorgenommen, sieht man, daß sich der gewünschte positive Effekt, nämlich eine hohe Gewebskonzentration bei gleichzeitig geringeren Blutspiegelwerten eingestellt hat.

Es ist weiterhin der Trend festzustellen, daß diejenige Blasenhälfte höhere Werte aufweist, die von der arteria iliaca interna versorgt wird, in welche die Pellets appliziert wurden. Die Unterschiede sind besonders bei den Messungen nach 8 Stunden sichtbar.

Ebenfalls vorteilhaft ist die Tatsache, daß die i.a. Applikation von Pellets zu einer Anreicherung von Cisplatin in den unmittelbar an der Bifurkation liegenden Lymphknoten führt.

Trotz positiver Resultate muß einschränkend bemerkt werden, daß bei den Kaninchen starke toxische Nebenerscheinungen - wie Lähmung der Hinterläufe - bis hin zum letalen Ausgang auftraten. Eine Abänderung der Operationstechnik dahingehend, daß nicht die Aorta unmittelbar, sondern ein zuführendes Gefäß punktiert wurde, zeigte Erfolge.

Ebenso könnte eine Senkung der Cisplatin-Konzentration von Vorteil sein. Diese Annahme erscheint gerechtfertigt, da der Cisplatin-Gehalt in der Blasenwand höher ist, wenn die neue Arzneiform gegeben wurde.

Gleichfalls muß in Erwägung gezogen werden, daß das verwendete Cisplatin in technischer Qualität vorlag. Nebenwirkungen könnten daher u.a. auch auf Verunreinigungen zurückzuführen sein.

Tabelle 1 Gewebespiegel* nach Cisplatin-Applikation

Gewebetyp	Entnahme nach 8 Stunden i.v.	Entnahme nach 8 Stunden i.a. Mikropellets	Entnahme nach 5 Tagen i.v.	Entnahme nach 5 Tagen i.a. Mikropellets
Lymphknoten	6,1	17,44 31,38	0,62	1,22 5,38 8,0
Leber		0,16 0,48 0,16	1,18	1,24 0,64 2) 1,26 2)
Niere	0,74	0,42 0,6 0,32	2,66	5,94 0,88 2) 3,2 2)
Muskel		0	0	
Lunge			0,34	
Blase 1. Hälfte	1,02	0,82 1,02 0,64 1) 0,94 1) 2,62 1) 1,3 1) 14,86 1)3)	1,12	1,38 2) 1,22 2,54
Blase 2. Hälfte	1,16	0,12 0,94 0,1 1) 1,4 1) 2,28 1) 0,2 1) 4,7 1)		1,76 2) 1,72 3) 40,3

* 1 g Gewebe/1 ml Extraktionsflüssigkeit entsprechen X µg/ml einer Cisplatinstandardlösung

1) 7 mg Cisplatin pro Kaninchen
2) Gewebeentnahme nach 4. Tag
3) eventuelle Miterfassung wirkstoffhaltiger Pellets

8. Steuerung der Freisetzung

In Ergänzung zu den mit der Standardrezeptur 1 durchgeführten Tierversuchen sollte im folgenden untersucht werden, ob und gegebenenfalls in welchem Ausmaß weitere Hilfsstoffe die Freisetzung beeinflussen.

Um diese Versuche durchzuführen, mußte ein weniger aggressiver, leicht zugänglicher Modellwirkstoff für Cisplatin gefunden werden, der folgende Anforderungen erfüllen sollte:

1) möglichst geringe Löslichkeit in Cetylpalmitat
2) geringe Wasserlöslichkeit
3) analytisch leichte Nachweisbarkeit
4) geringer Preis.

Die Wahl fiel auf Paracetamol. Die Substanz lag in Arzneibuchqualität (Ph.Eur. III) vor und wurde als Pulver mit einer Korngröße von maximal 50 µm eingesetzt.

Mit Rücksicht auf den in bestimmten Fällen erforderlichen Zusatz von Eisenoxid, mußte geprüft werden, ob der in gleicher Konzentration wie der Wirkstoff vorliegende Hilfsstoff Einfluß auf das Freisetzungsverhalten der Pellets zeigt.

8.1. Einfluß von γ-Eisenoxid auf das Freisetzungsverhalten

Um die Mikropellets selektiv an einen Tumorherd heranzuführen, ist γ-Eisenoxid als magnetische Komponente geeignet. Wenngleich durch Abänderung der Operationstechnik mitunter auf diesen Zusatz verzichtet werden konnte, wurden die tierexperimentellen Versuche mit magnetischen Pellets durchgeführt. Es war deshalb von Interesse, wie sich dies auf das Freisetzungsverhalten in vitro auswirkte.

Hierzu wurden nachfolgende Rezepturen untersucht:

Paracetamol	5	5
γ-Eisenoxid	5	-
Stearylalkohol	5	5
Cetylpalmitat	85	90

Die Versuche wurden mit einem rotierenden Körbchen (vgl. USP XXI) bei 37 °C, 200 ml Sörensen-Puffer (pH 7,4) mit einer Rotationsgeschwindigkeit von 15 U/min durchgeführt.

Wie Abbildung 22 verdeutlicht, führt der Zusatz von γ-Eisenoxid zu einer minimal schnelleren Freisetzung.

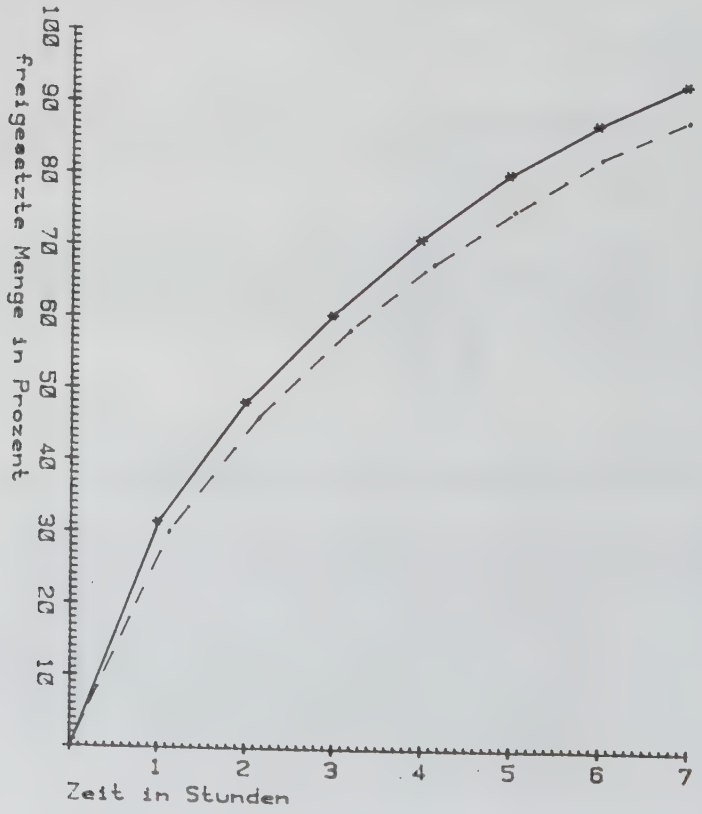


Abb. 22 Freisetzung γ-eisenoxidhaltiger (*—) und -freier Pellets (·—)

Durch die Inkubation bei pH 7,4 fand keine Auflösung des Eisenoxids statt. Nach 8 Stunden war die Prüflösung farblos und die Mikropellets blieben in ihrer ursprünglichen Gestalt erhalten.

Das leicht abweichende Liberationsverhalten dürfte auf das veränderte, "aufgelockerte" Gefüge der Wachsmatrix zurückzuführen sein. Abbildung 23 zeigt die Oberfläche eines eisenoxidhaltigen Pellet im Rasterelektronenmikroskop (REM). Durch Zusatz der magnetischen Komponente zeigt sich eine deutliche Reliefbildung im Gegensatz zu eisenoxidfreien Formkörpern (vgl. Abb. S. 7).

Vergrößerung:
1000-fach

Abb. 23 REM-Aufnahme einer γ-eisenoxidhaltigen Pelletoberfläche

Für die praktische Anwendung war dieser in vitro unwesentliche Liberationsunterschied nicht relevant.

8.2. Einfluß von Emulgatoren auf das Freisetzungsverhalten

Mit Rücksicht auf ein günstiges Erstarrungsverhalten ist man bei der Auswahl von Emulgatoren für Sprüherstarrungsprodukte sehr eingeschränkt, da es sich bei den meisten Tensiden um Produkte weicher Konsistenz handelt. Je nach Zusatzmenge werden daher zunehmend unförmige Sprüherstarrungsprodukte erhalten.

Auch müssen bei manchen Wirkstoffen weitere Probleme berücksichtigt werden. Zusätze von Glycerolmonostearat (GMS) oder Stearylalkohol bewirkten bei einem gut wasserlöslichen Modellwirkstoff, wie dem Ephedrin HCl, bereits während des Sprühprozesses Spontankristallisationen. Für Paracetamol erwiesen sich diese Zusätze geeignet.

Folgende Zusammensetzungen wurden verglichen:

Paracetamol	1,25	1,25*
γ-Eisenoxid	5	5
GMS (DAB 8)	5	-
Stearylalkohol	-	5
Cetylpalmitat	88,75	88,75

Die Versuche wurden mit der Desaga-Durchflußzelle bei 37 °C, 100 ml Sörensenpuffer (pH 7,4) und einer Durchflußgeschwindigkeit von 4,5 ml/min durchgeführt.

Wie Abbildung 24 zeigt, führt der Zusatz eines wasserunlöslichen, dem W/O-Typ zugehörigen Emulgators zu einer Freigabebeschleunigung.

Der Grund für dieses Verhalten dürfte in dem unterschiedlichen HLB-Wert liegen: Für GMS (DAB 8) liegt er bei 3,8, für Stearylalkohol bei ca. 2. Die Elution des Wirkstoffes vollzog sich dabei ohne Gestaltänderung der sphärischen Formkörper.

---

* Bei den folgenden Versuchen wurde mit geringerem Wirkstoffgehalt gearbeitet, um die rezepturbedingten Unterschiede besser zu erkennen.

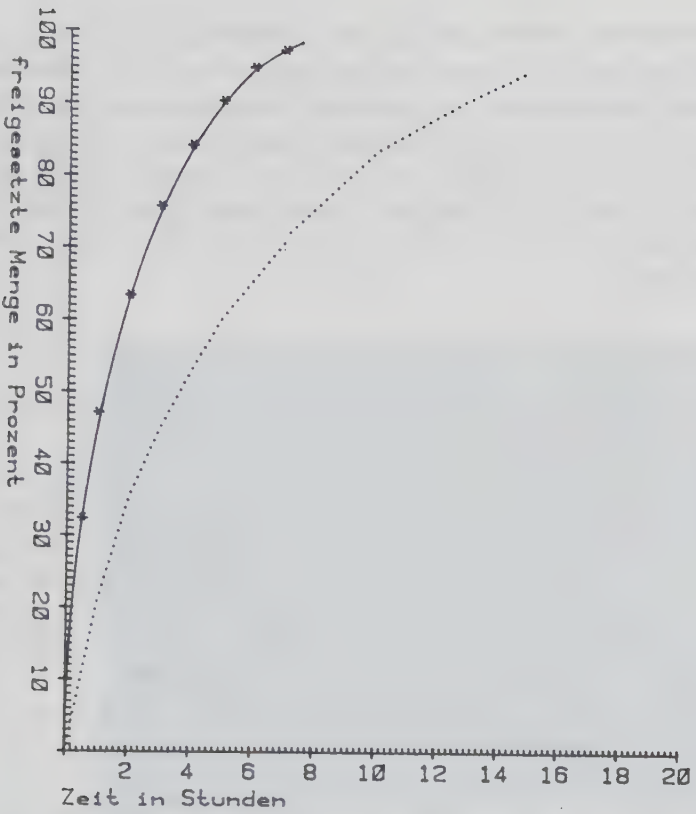


Abb. 24 Freisetzung GMS-(*—) bzw. stearylalkoholhaltiger (...) Pellets

Bedingt durch den HLB-Wert wurden GMS-haltige Pellets im Gegensatz zu stearylhaltigen besser benetzt: während letztere Flotation zeigten, ließen sich tensidhaltige Formkörper in Wasser dispergieren.

Diese Versuchsergebnisse stehen in Einklang mit den Angaben einer DOS, wonach durch Zusatz von Lecithin, Tween®60 und 80 am Beispiel eines Sulfonamids, welches in ein höherschmelzendes Wachs eingebettet war, eine Freigabebeschleunigung eintrat (31).

Weitere Beispiele finden sich in der Literatur (88-90).

Da im vorliegenden Fall bereits ein 5proz. Zusatz von GMS eine sehr rasche Liberation des Arzneistoffs bewirkte, war der Zusatz von hydrophileren Emulgatoren wie den Tween-Typen nicht erforderlich. Dieser Aspekt war im Hinblick auf die physiologische Verträglichkeit günstig zu bewerten. Zudem wiesen diese Tenside in einer Cetylpalmitat-Grundlage eine für die Sprüherstarrung ungünstige Konsistenz auf.

8.3. Einfluß von Kolloiden auf das Freisetzungsverhalten

Wie aus vielen Veröffentlichungen auf dem Tablettensektor bekannt ist, zeigen Hydrokolloide bei relativ geringer Konzentration durch ihre Fähigkeit, eine kohärente Matrix auszubilden, eine Retardierung. Es war daher zu prüfen, ob durch Einarbeitung von pharmazeutisch unbedenklichen Kolloiden in Wachs eine zusätzliche Freisetzungsverzögerung erreicht werden konnte. An das Kolloid waren folgende Voraussetzungen gebunden:

1) kleine Partikelgröße zur problemlosen Verteilung in der Wachsschmelze.
2) Keine wesentliche Viskositätserhöhung der Schmelze.
3) Homogene Verteilung ohne "Klumpenbildung" im Wachs.

Um für die Sprüherstarrung eine feine Partikelgröße zu erzielen, wurden Kolloide vom Typ der Celluloseether (Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Ethylcellulose) bzw. Acrylharze auf einem Sprühtrockner der Firma BÜCHI zerstäubt. Hierzu wurden 3 Teile Kolloid in Chloroform gelöst, darin 1 Teil Paracetamol ($\leq$ 50 µm) suspendiert - im Falle des Cisplatin bestehen die gleichen Bedingungen - und anschließend die Dispersion versprüht. Neben der feinen Teilchengröße war die Ummantelung des Wirkstoffs mit Kolloid das Ziel.

Während der praktischen Durchführung zeigte sich jedoch, daß eine gleichmäßige Umhüllung der Wirkstoffkristalle meist nicht gelang, sondern lediglich ein Anhaften des Kolloids erfolgte.

Nachfolgende polarisationsmikroskopische Betrachtung zeigt freie Ethylcelluloseteilchen, die an Paracetamolkristallen "kleben". Eine Unterscheidung ist durch die Isotropie des Kolloids möglich.

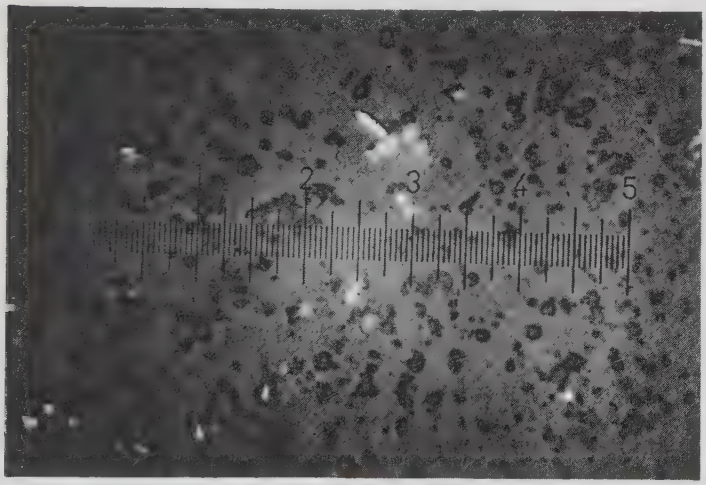


Abb. 25 Paracetamol/Ethylcellulose-Sprühprodukt

Nach Herstellung der Sprühtrocknungsprodukte erfolgten die Sprüherstarrungsversuche: Die Feststoffanteile wurden in der Wachsschmelze suspendiert, homogenisiert und anschließend bei ca. 60 °C sprühvertropft. Hierbei stellte sich heraus, daß manche Kolloide im Wachs zur Quellung neigten, Klumpen bildeten und die Düse verstopften, so niedermolekulare Methylcellulose-Typen wie Methocel E5®.

Von galenischem Interesse sind auch die Acrylharze. Sie finden nicht nur Anwendung als magensaftresistentes Überzugsmaterial für Tabletten und Dragees, sondern auch als Grundlage für Inserte (91). Wie bei Ch. BAUMANN beschrieben, können gewisse Methacrylattypen - je nach Filmbildungstemperatur - sprühgetrocknet und anschließend auf Tablettenmaschinen komprimiert werden. Im vorliegenden Fall führte ein Einbringen des Sprühtrocknungsproduktes (Eudragit RS 100) in das geschmolzene Wachs zu einer Präzipitation und somit zum Verstopfen der Düse.

Demnach kann man bestimmte Typen zwar durch Sprühtrocknung in Pulverform überführen, aber nicht unter den beschriebenen Bedingungen zu Sprüherstarrungsprodukten weiterverarbeiten.

Beispiele für eine Änderung des Freisetzungsverhaltens sind in Abbildung 26 anhand der Filmbildner Klucel® und Methocel® wiedergegeben. Hierbei sollte das prozentuale Verhältnis der einzelnen Komponenten zueinander beibehalten werden.

Paracetamol	1,25	1,25	1,25
Klucel LF®	3,75	-	-
Methocel®E 50 prem.	-	3,75	-
γ-Eisenoxid	5	5	5
Stearylalkohol	5	5	5
Cetylpalmitat	85	85	88,75

Die Versuche wurden mit dem rotierenden Körbchen durchgeführt.

Aus der Graphik geht hervor, daß die relativ gut wasserlöslichen Kolloide die Freisetzung des enthaltenen Wirkstoffs fördern, ohne dabei eine Sprengmittelwirkung wie bei Tablettenformulierungen zu zeigen.

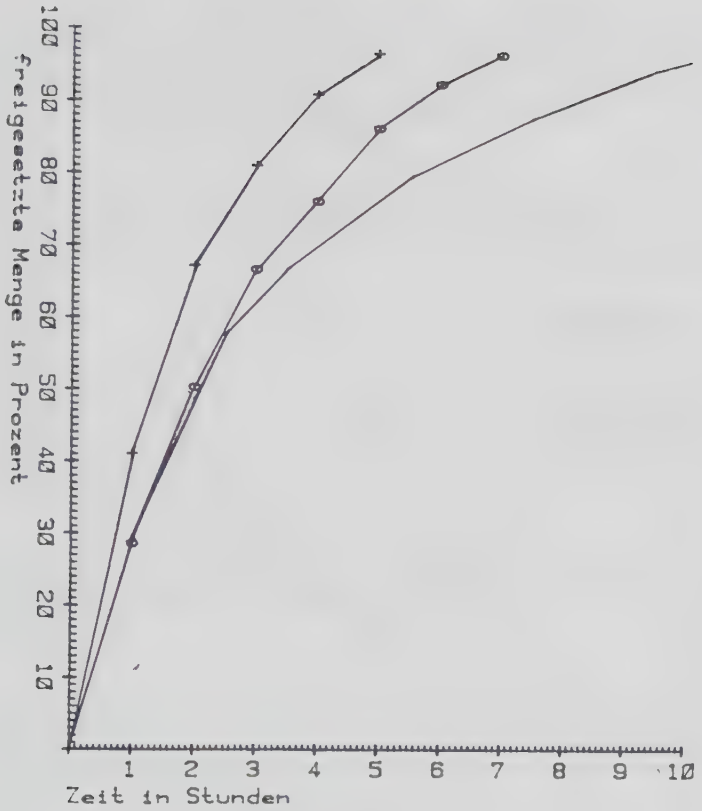


Abb. 26 Freisetzung Methocel® (x)-, Klucel®-haltiger (o) bzw. -freier (-) Pellets

Bei Methocel®E 50 prem handelt es sich um eine Hydroxypropylmethylcellulose mit einer ungefähren molaren Masse von ca. 20.000. Klucel®LF ist eine Hydroxypropylcellulose mit der relativen Molekülmasse von 75.000. Beide Kolloide zeigen eine Erniedrigung der Oberflächenspannung.

Eine Beschleunigung der Freisetzung dürfte daher nicht nur auf die Wasserlöslichkeit der Kolloide und die somit "kanalisierende" Wirkung zurückzuführen sein, sondern auch auf eine bessere

Benetzungsfähigkeit durch diese Makromoleküle.

Der Grund für das Ausmaß der Freigabebeschleunigung ist wohl in erster Linie auf die unterschiedlichen molaren Massen, in zweiter Linie auf die Art der Substituenten zurückzuführen.

Nicht voraussehbar war, daß auch ein praktisch wasserunlösliches Kolloid wie die Ethylcellulose zu einer Beschleunigung der Freisetzung führte (Abb. 27). Folgende Rezepturen wurden verglichen:

Paracetamol	1,25	1,25
Ethylcellulose (7 cps)	3,75	--
γ-Eisenoxid	5	5
Stearylalkohol	5	5
Cetylpalmitat	85	88,75

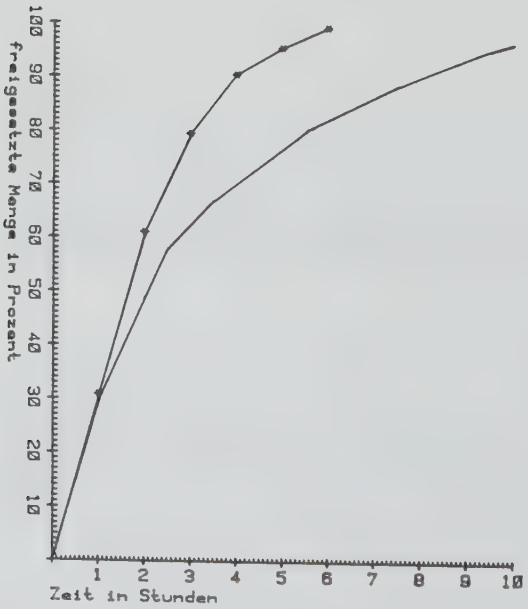


Abb. 27 Freisetzung ethylcellulosehaltiger (*) bzw. -freier (-) Pellets

Die Versuche wurden mit dem rotating basket durchgeführt. Ein ähnliches Ergebnis (92) ist in der Literatur am Beispiel von Stearinsäuretabletten (93) unter Zusatz von Ethylcellulose beschrieben. Mit zunehmendem Gehalt kommt es zu einer beschleunigten Freisetzung des Wirkstoffes:

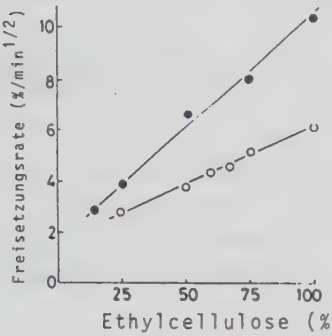


Abb. 28

Einfluß der Ethylcellulose-Konzentration auf die Freisetzung von Cysteamin HCl (-●-) und Cystein HCl (-o-) aus Matrixtabletten

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen zeigten, daß die Pelletoberfläche sowohl der klucelhaltigen als auch der ethylcellulosehaltigen Zubereitung mit Löchern durchsetzt war, was eine bessere Wasserpenetration verständlich macht.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß ein Zusatz von Kolloiden, auch wasserunlöslichen Substanzen, die "Benetzbarkeit" von lipophilen Matrixformkörpern fördert und somit zu einer schnelleren Lösungsmittelpenetration und rascheren Wirkstoffelution führt.

Während bislang die Kolloide suspendiert vorlagen, sollte im Folgenden geprüft werden, ob diese auch in Form einer "Lösungsschmelze" eingesetzt werden können. Als geeignet erwies sich Klucel® LF. Diese Hydroxypropylcellulose ist befähigt, sich bei ca. 60 °C in einer "hydrophilen" Fettgrundlage wie GMS oder

Stearylalkohol zu lösen. Folgende Versuche wurden durchgeführt:

Paracetamol	1,25	1,25	1,25
Klucel® LF	2	2	--
GMS	5	--	--
γ-Eisenoxid	5	5	5
Stearylalkohol	86,75	91,75	93,75

Hierzu wurde Klucel® LF in der Fettschmelze gelöst und anschließend die Feststoffanteile suspendiert.

Wie Abbildung 29 zeigt, wird durch Einsatz des Kolloids die Freisetzung von Paracetamol aus den Mikropellets beschleunigt. Tauscht man zudem einen Teil des Stearylalkoholes durch Glycerolmonostearat aus, so kommt es zu einer noch schnelleren Freigabe.

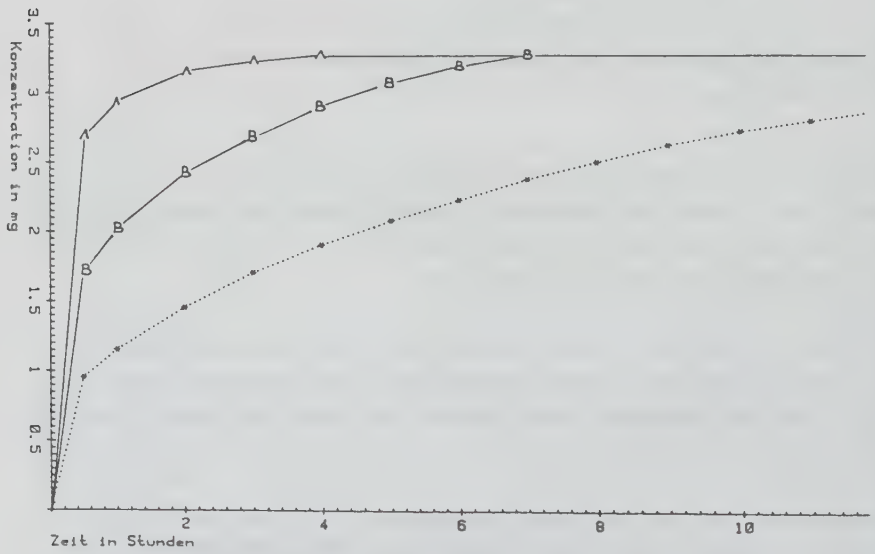


Abb. 29 Freisetzung GMS/klucelhaltiger (∧), klucelhaltiger (B), -freier (...) Pellets

Zieht man einen Vergleich zwischen dem Einfluß von Hydrokolloid/-Emulgator und Cetylpalmitat als Grundlage, so ergibt sich folgendes Bild:

Durch den Einsatz von Hydrokolloiden bzw. GMS kommt es zu einer Beschleunigung der Freisetzung. Durch Kombination dieser beiden Komponenten wird der Effekt verstärkt.

Will man eine länger anhaltende Wirkung erzielen, so muß auf Kolloide verzichtet oder ihr Zusatz eingeschränkt sein.

8.4. Pharmazeutisch-technologische Tendenzen zur Verbesserung der Zytostatikatherapie

Ein Überblick über neue Freisetzungssysteme für Zytostatika ist in einem erst kürzlich erschienenen multidisziplinären Werk gegeben (94). Wie bereits eingangs erwähnt, ist Ziel der Entwicklungen, durch die selektive, über einen längeren Zeitraum andauernde Wirkstofffreigabe systemische Nebenwirkungen zu verringern.

Von KATO wurden Ethylcellulose-Mikrokapseln zur intraarteriellen Chemoembolisation vorgeschlagen (8). Ebenfalls zur Embolisation gedachte Formulierungen bestehen aus Methacrylaten (95), Stärkederivaten (94) und Polyvinylalkoholen (96) zur Matrixbildung.

Andere Autoren beschreiben intravenöse Retardformen zur Aufrechterhaltung eines optimalen Wirkstoffspiegels (97). Hierbei handelt es sich um Nanopartikel, die in der Regel als Trägermaterial mehr oder weniger abbaufähige Kunststoffe aufweisen: Polylactide, Poly-ß-hydroxybutyrate, Polyanhydride (98) u.a. Polyalkylcyanoacrylate (99) und Polymilchsäure (100) haben bereits Eingang in die Patentliteratur gefunden.

Die Verwendung von Cetylpalmitat als "natürlichem" Arzneistoffträger könnte ein kleiner, vor allem galenisch interessanter Beitrag zu diesem Themenkomplex sein.

9. Komprimate zur intrakorporalen Applikation

9.1. Einleitung

Formkörper, die in den Körper gebracht werden, gehören seit längerer Zeit zum Alltag der Chirurgie. Allerdings stehen bislang nicht allzu viele Präparate für die Praxis zur Verfügung, lediglich in der Patentliteratur werden einige Vorschläge gemacht (101-103). Eine antibiotikahaltige Kunststoffzubereitung in Form von Kugeln und Kugelketten steht mit Septopal®* zur Behandlung von Knochen- und Weichteilinfektionen zur Verfügung. Ziel der damit durchgeführten Therapie ist es, infolge gleichmäßiger Freisetzung über lange Zeit eine kontinuierliche Wirkung des Pharmakons im entzündeten Bereich zu erzielen. Daß dieser therapeutischen Maßnahme Bedeutung zukommt, konnte durch umfangreiche klinische Versuche abgesichert werden (104).

Septopal®-Ketten bestehen aus Methylmethacrylat-Methylacrylat-Copolymer (PMMA) und dem Aminoglykosidantibiotikum Gentamycin sowie Zirkoniumdioxid als Röntgenkontrastmittel. Es stellt praktisch die ausgehärtete Masse des Palacos®*-Knochenzementes für Endoprothesen dar.

Mit Rücksicht auf den Applikationsort ist es notwendig, Formkörper unterschiedlicher Größe zur Verfügung zu stellen. Es sind daher Septopal®-Miniketten mit einer Größe von 3 x 5 mm (Gehalt 2,8 mg Gentamycinsulfat) und -Kugeln von 7 mm Durchmesser (Gehalt 7,5 mg Gentamycinsulfat) im praktischen Einsatz.

Angesichts der unterschiedlichen Gestalt und Wirkstoffkonzentration unterscheiden sich beide Formen in ihrem Freisetzungsverhalten (Abb. 30 und 31).

---

* Hersteller: E. Merck, Darmstadt

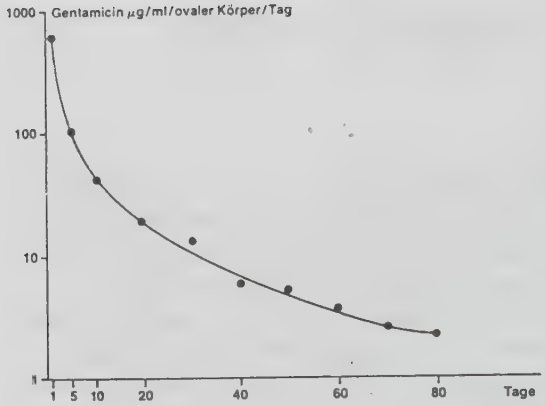
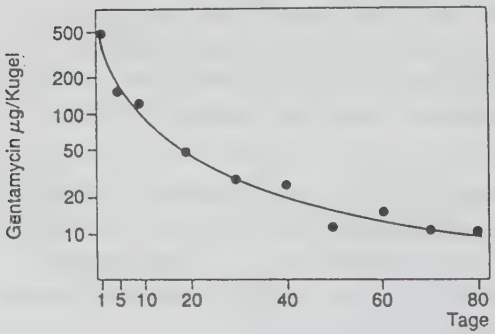


Abb. 30

Gentamicin-Freisetzung aus ovalen Körpern der Septopal-Minikette (µg/ml) über 80 Tage bei 37 °C. Elution der ovalen Körper in Phosphatpuffer (pH 7,4). Der Gentamicingehalt wurde mikrobiologisch in der Elutionsflüssigkeit bestimmt (5).

Abb. 31



Gentamycinfreisetzung aus Septopal-Kugeln (µg/Kugel/Tag) über 80 Tage (32).

Eine Einschränkung erfahren diese Produkte durch die sehr lange Freisetzungsdauer und das nicht übliche pharmazeutisch-technologische Herstellungsverfahren.

Trotz der nachweislich guten therapeutischen Verträglichkeit muß weiterhin betont werden, daß die Formkörper in der Regel nach

einiger Zeit wieder operativ entfernt werden müssen. Durch diesen nachträglichen Eingriff kann es zu einer Schädigung des Granulationsgewebes kommen.

Hinsichtlich der Herstellung ist auf einen Restgehalt von Monomeren zu achten.

Es war deshalb zu überlegen, ob der Einsatz chemisch und physiologisch unbedenklicher Grundlagen, die zudem eine allmähliche Abbau- bzw. Resorptionsfähigkeit zeigen, eine Entfernung implantierter wirkstoffhaltiger Formkörper überflüssig machen könnte. Eine derartige Matrix müßte indessen ähnlich gute Ergebnisse bezüglich der protrahierten Freigabe eines gut wasserlöslichen Arzneistoffes zeigen.

Aufgrund der mit den Mikropellets gewonnenen günstigen galenischen und tierexperimentellen Erkenntnisse könnte Cetylpalmitat eine geeignete Trägersubstanz für Formkörper darstellen.

Unter der Prämisse einer Tablettierfähigkeit auf konventionellen Pressen wäre eine reproduzierbare Großherstellung unter pharmazeutisch üblichen Bedingungen denkbar.

Die im Folgenden beschriebenen Versuche wurden daher mit dieser Substanz durchgeführt.

9.2. Problematik der Komprimatherstellung von lipophilen Grundlagen

Eine Tablette besteht in der Regel aus hydrophilen nieder- oder hochmolekularen Grundlagenkomponenten und enthält nur geringe Zusätze wachs- oder fettartiger Hilfsstoffe. Nur wenige Spezialzubereitungen auf Basis lipophiler Grundlagen (105-109), wie z.B. perorale Pellets für Retardpräparate, finden bislang therapeutische Anwendung.

Ein Studium der Literatur zeigt, daß die Herstellung solcher

Komprimate aus technologischer Sicht mit erheblichen Problemen behaftet ist. So kommt es häufig infolge der bei der Kompression entstehenden Wärme im Falle niedrig schmelzender Grundlagen zur Adhäsion an Stempelflächen. In anderen Fällen beobachtet man eine ungenügende Kohäsion, d.h. es werden Komprimate ungenügender Festigkeit erhalten. Aus diesem Grund finden sich wohl in der Patentliteratur Kuriositäten wie die folgende: Der Wirkstoff wird in einer Wachsschmelze dispergiert und anschließend in einer Tablettenform abgekühlt (110). Es scheint sich hierbei um eine Anlehnung an die Gießmethode für Suppositorien zu handeln.

Ein anderes Patent schlägt als Komprimatgrundlage bzw. Zusatz Carnaubawachs (111) oder auch festes Paraffin vor. Bei Carnaubawachs handelt es sich um Fettsäureestergemisch aus 80 % Myricyl (C_{30})- und Melissyl (C_{31})-Cerotat (C_{26}) mit einem Schmelzpunkt von ca. 80 °C. Bedingt durch diesen relativ hohen Schmelzwert wird ein Verkleben an den Stempeloberflächen vermieden.

Ein weiterer Weg wird beim Pressen von Suppositorien unter Einsatz von Spezial-Tablettenmaschinen beschritten. Die gängigen Suppositoriengrundlagen weisen einen Schmelzbereich von ca. 36 °C auf, so daß durch den angewandten Preßdruck normalerweise ein Anhaften am Tablettierwerkzeug resultiert.

Aus diesem Grund wurde zunächst eine gekühlte Exzenterpresse und später eine Rundläufer-Schnellpresse mit Kühleinrichtung entwickelt (112). Bei der Exzentermaschine handelt es sich um eine klimatisierbare Anlage, die bis auf Werte von -40 °C gekühlt werden konnte (113).

Da bei vorliegender Arbeit wachsartige Produkte - insbesondere Cetylpalmitat - mit einem Schmelzpunkt von ca. 50 °C verpreßt werden sollten, war zu befürchten, daß diese zur Adhäsion neigen. Ziel nachfolgender Untersuchungen war es daher, mit maschinentechnischen bzw. galenischen Möglichkeiten eine Kompression bei Raumtemperatur auf normalen Tablettenmaschinen zu ermöglichen.

10. Cetylpalmitat als Tablettengrundlage

10.1. Granulatherstellung

Zur Gewinnung von Cetylpalmitat-Formlingen war es zunächst angesichts der relativ großen Teilchengröße des handelsüblichen Rohstoffes (geraspelte Ware) und im Hinblick auf die Inkorporierung eines Arzneistoffes unerläßlich, ein Granulat herzustellen.

Es kamen zwei Verfahren zur Anwendung:

1) die im ersten Teil der Arbeit beschriebene Sprüherstarrung;
2) die Siebgranulation, d.h. das Zerkleinern einer erstarrten Schmelze durch Siebe der Maschenweite 1 mm. Es erwies sich als zweckmäßig bezüglich einer gleichmäßigen Kornverteilung eine Siebpassage vor dem vollständigen Erstarren durchzuführen.

Weitere Herstellungsverfahren wie die Wirbelschichtgranulation erwiesen sich bezüglich der Sterilität ungeeignet, da sie einen hohen Luftdurchsatz erfordern (114).

Der eindeutige Vorteil von sprüherstarrten Pellets ist darin zu sehen, daß diese Produkte ideale Fließeigenschaften aufweisen. Verfahren 2 hingegen erfordert keinen größeren apparativen Aufwand. Obwohl ungünstigere Granulatkennzahlen resultieren, hat es sich dennoch zur Inkorporierung höherer Feststoffanteile bewährt.

10.2. Pulvertechnologische Kennzahlen des Preßmaterials

Vor der Prüfung des Tablettierverhaltens von Cetylpalmitatgranulaten sollten diese bezüglich ihrer galenischen Kennzahlen überprüft werden. Die Zusammensetzung lautete:

KCl	5 %
Stearylalkohol	5 %
Cetylpalmitat	90 %

In Tabelle 2 ist ein Vergleich zwischen sprüherstarrtem Produkt und einem Siebgranulat gezogen worden.

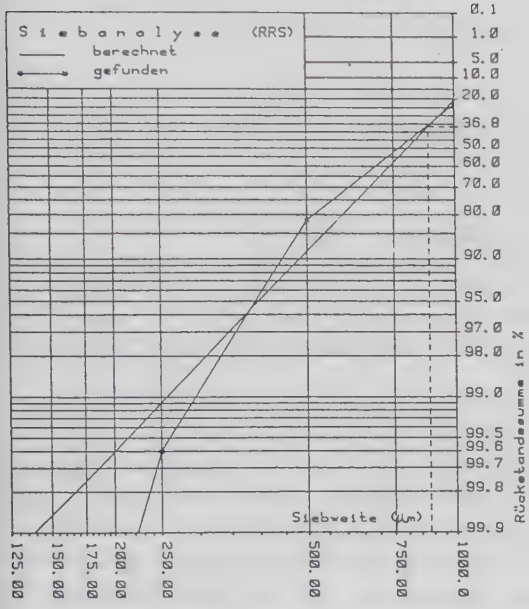
Tabelle 2

	sprüherstarrtes Produkt	Siebgranulat
Korngrößenverteilung (RRS) 1) $d_{50\%}$ Durchgang (µm)	696	798
kennzeichnender Korndurchmesser d' (µm)	751	884
Gleichmäßigkeitszahl n	4,57	3,72
Böschungswinkel α (^{o})	31,6^o	53,7^o
Schüttgewicht (g/cm^3)	0,56	0,28
Stampfgewicht (g/cm^3)	0,95	0,39
spezifische Oberfläche volumenbezogen (cm^2/cm^3) 2)	86,21	75,19
wahre Dichte 3)	0,934	0,877

1) rechnerische Auswertung auf der Grundlage der RRS-Gleichung (Abb. 32, 33)

2) Näherungswert für möglichst runde Teilchen $O_v = \frac{6}{d_{50\%}}$ (115)

3) Fekrumeter.

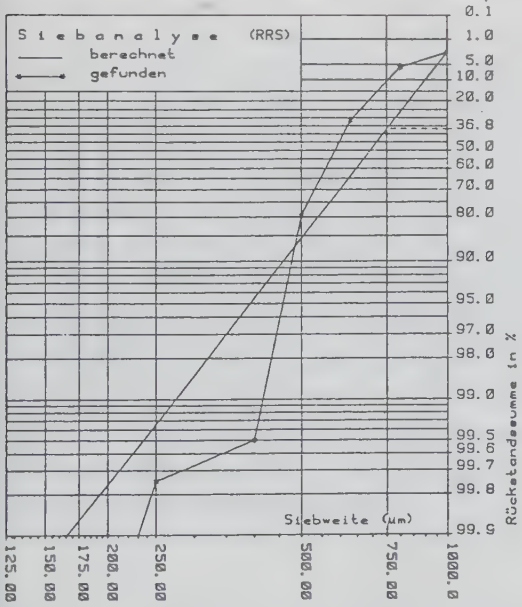


Kennzeichnender Korndurchmesser 884.220 µm
Gleichmässigkeitszahl 3.720
Binom. Mittelwert 798.203 µm
Binom. Standardabw. 239.100 µm
Restvarianz bei Weibullverteilung mit 2 Freiheitsgraden 79.569

Siebweite in µm	% Rückstand gefunden	berechnet
1000.00	23.20	20.58
500.000	58.40	68.11
250.000	18.00	10.39
125.000	0.40	0.83

SIEBGRANULAT

Abb. 32 Auswertung der Siebanalyse eines Siebgranulates durch Darstellung im RRSB-Körnungsnetz



Kennzeichnender Korndurchmesser 751.064 µm
Gleichmässigkeitszahl 4.569
Binom. Mittelwert 686.009 µm
Binom. Standardabw. 170.581 µm
Restvarianz bei Weibullverteilung mit 5 Freiheitsgraden 279.670

Siebweite in µm	% Rückstand gefunden	berechnet
1000.00	2.49	2.47
800.000	3.24	23.85
630.000	25.79	37.56
500.000	47.98	21.67
400.000	20.00	8.96
250.000	0.25	4.81
125.000	0.25	0.62

SPRÜHERSTARRUNGSPRODUKT

Abb. 33 Auswertung der Siebanalyse eines sprüherstarrten Produktes durch Darstellung im RRSB-Körnungsnetz

11. Tablettierung

11.1. Tablettierfähigkeit von Cetylpalmitat

Am Anfang der Versuche stand die Frage, ob Cetylpalmitat ohne weitere Tablettierhilfsmittel komprimierfähig ist.

Hierzu wurden auf einer instrumentierten Exzenterpresse (FETTE Hanseaten Exacta 1) mit angeschlossenem Hilfsmotor bei Zimmertemperatur die o.g. Granulate mit 7 mm-Stempeln, gewölbt, tablettiert.

Es konnte beobachtet werden, daß es bereits nach wenigen Pressungen bei 6 Hub/min zu einem Anhaften des Materials an den Stempelflächen, bevorzugt an der des Oberstempels, kommt. Weiterhin ließ sich feststellen, daß ein sprüherstarrtes Produkt bedeutend stärkere Adhäsionserscheinungen zeigt als ein Siebgranulat. Wurde die Leistung auf ca. 2 Hub/min reduziert, so trat das Phänomen - zumindest was das Siebgranulat anbetraf - nicht so stark in Erscheinung.

Ein Teil der kinetischen Energie des Oberstempels wird zur Verformung des Tablettengutes benötigt, ein anderer Teil in Wärme umgewandelt. Letztere entsteht bekanntlich durch Reibung der Granulatkörner untereinander und am Matrizen- bzw. Stempelmaterial. Diese Temperaturerhöhung führt zum partiellen Schmelzen des Granulates, bevorzugt an der Oberfläche des Komprimats, was bereits visuell durch eine Glanzbildung sichtbar ist. Es kommt zu einer Filmbildung am Stempel, die sich im Falle einer schlecht wärmeleitenden fettartigen Substanz wie eine Isolierschicht auswirkt. Je nach Preßgeschwindigkeit erfolgt keine genügende Wärmeabgabe vom Preßkörper an die Maschine - das Tablettengut klebt am Stempel (116).

11.2. Tablettierung bei niedrigen Temperaturen

Aufgrund der beschriebenen Schmelzprozesse war zu überlegen, ob durch Arbeiten bei niedrigen Temperaturen eine Adhäsion am Stempelwerkzeug verhindert werden konnte. Zunächst wurde das Produkt bei ca. -20 °C tiefgefroren und anschließend auf der Exzenterpresse mit vorgekühltem Fülltrichter verpreßt. Selbst eine Zumischung von flüssigem Stickstoff zum Granulat konnte ein Anhaften am Werkzeug nicht verhindern.

Als weiteres wurde überprüft, ob ein Verpressen im Kühlraum bei ca. 5 °C zu einer Verbesserung der Tablettierfähigkeit führte. Angemerkt sei hier, daß eine vollständig gekühlte Maschine, bei der alle mit der Preßmasse in Berührung kommenden Teile (Fülltrichter, Matrize, Umgebungsluft) temperiert sind, nicht zur Verfügung stand.

Auch eine Verpressung unter diesen Bedingungen führte zu keinem befriedigenden Ergebnis.

11.3. Tablettierung bei erhöhten Temperaturen

Nachdem eine Tablettierung bei niedrigen Temperaturen zu keinem positiven Resultat führte, sollte als nächstes untersucht werden, inwieweit die entgegengesetzten Bedingungen, nämlich das Arbeiten bei erhöhter Temperatur, einen günstigen Einfluß auf die Tablettierfähigkeit zeigten. Die Oberlegung zu diesem Vorgehen war, ob durch gezielte Sinterung an der gesamten Komprimatoberfläche ein flüssiger Gegenklebfilm gebildet werden kann, der zu einem ungehinderten Austrag der Tablette führte.

Hierzu wurde zunächst eine Heizeinrichtung für den Oberstempel entwickelt. Für Matrize und Unterstempel war dies nicht vordringlich erforderlich, da an diesen Teilen die Adhäsionserscheinungen nicht so ausgeprägt waren.

Der Oberstempel wurde an der Hinterdrehung mit einem Widerstandsdraht umwickelt, die Anschlüsse nach oben herausgeführt und mit Kunstharz fixiert. Durch Anlegen unterschiedlicher Spannungen gelang eine Erwärmung des Stempels im Bereich von 30 - 50 °C. Die Temperaturmessung erfolgte berührungslos mit Hilfe eines Infrarot-Spektralpyrometers.

Bei den Versuchen war folgendes Ergebnis festzuhalten: Lag die Stempeltemperatur unterhalb der des Schmelzbereiches von Cetylpalmitat (ca. 35 °C), so trat die oben beschriebene Adhäsion am Werkzeug auf. Bei Temperaturerhöhung liefen die Tabletten zwar gut von der Maschine ab, jedoch bildeten sich bereits nach kürzester Zeit zwischen Matrize und Stempel sowie ganz massiv am Oberstempelschaft folienartige Produktstreifen.

Ein Erhitzen der Stempel über 50 °C hinaus führte zum "Verspritzen" des Füllgutes und somit zu gewichtsuneinheitlichen Komprimaten.

Es mußte somit nach weiteren Möglichkeiten zur Verhinderung der Adhäsionserscheinungen gesucht werden.

11.4. Tablettierung mit beschichteten Werkzeugen

Als weitere maschinentechnische Maßnahme sollte überprüft werden, welche Auswirkungen eine Kunststoffbeschichtung der Stempeloberflächen auf das Tablettierverhalten zeigt.

Anwendung finden derartige Werkzeuge bei der Herstellung von Brausetabletten, wobei sie die Funktion eines "Formentrennmittels" übernehmen. Überprüft wurde sowohl eine Teflon-Beschichtung als auch eine Kunststoffgewebeauflage. Einschließlich der geringen Haltbarkeit konnte kein überzeugender Vorteil bei der Verpressung von Cetylpalmitat gegenüber konventionellen Stempeln erkannt werden.

Gespräche mit Herstellern von Maschinen zur Kerzenfabrikation ergaben, daß auch bei der großtechnischen Herstellung dieser Massenartikel eine Kunststoffbeschichtung keine Vorteile mit sich bringt.

12. Antiklebmittel

12.1. Konventionelle Antiklebmittel

Nachdem keine der o.g. technischen Maßnahmen zu einem überzeugenden Ergebnis führte, sollte nach geeigneten Formentrennmitteln gesucht werden.

Formentrennmittel sind dadurch gekennzeichnet, daß sie

1) einen mehr oder weniger vollständigen Film als Grenzschicht zwischen Oberfläche des Formlings und der Form bilden,
2) sich partikulär an die Oberfläche der Preßmasse anlagern und die Reibung herabsetzen bzw. den Teilchen zur Isolation dienen (117).

Hierfür werden im allgemeinen Talkum, Metallseifen, Paraffin, Bienenwachs u.a. verwendet.

Aufgrund der parenteralen Applikation durfte Talkum nicht zur Anwendung kommen. Auch Metallseifen, wie das Mg-Stearat, erwiesen sich in den gängigen Konzentrationen als unwirksam.

Wurde bei Herstellung des Granulates der Schmelze Hartparaffin zugesetzt, so waren Konzentrationen bis zu 5 % notwendig, um eine Adhäsion von Cetylpalmitat am Stempel zu verhindern. Es resultierten jedoch sehr weiche Tabletten. Ähnliches galt für Bienenwachs.

Resümierend kann festgehalten werden, daß konventionelle lipophile Formentrennmittel, welche für die Tablettierung hydrophiler Grundlagen geeignet sind, im Falle des Cetylpalmitats nicht überzeugen können. Es stellte sich daher die Frage, ob der umgekehrte Fall, nämlich der Einsatz hydrophiler Hilfsstoffe zu lipophilen Grundlagen, sinnvoll wäre.

Dieser Überlegung folgend könnte Wasser als polarste Substanz geeignet sein.

12.2. Wasser-Bedampfung der Stempel

Es wurde daher der Versuch unternommen, eine Bedampfung des Oberstempels bei laufender Maschine vorzunehmen. Um eine Befeuchtung des Füllgutes zu verhindern, wurde mit Hilfe einer Glaskanüle im Stadium der Füllung, d.h. wenn der Füllschuh seine Position über der Matrize eingenommen hat und der Oberstempel sich im oberen Totpunkt befand, der Wasserdampf auf die Oberfläche geleitet.

Die Tablettierung verlief problemlos. Als Nachteil dieses Verfahrens muß jedoch angemerkt werden, daß es im Laufe der Zeit zu einer Agglomeration des Füllgutes durch die einwirkende Feuchte kommen kann und hieraus stärkere Schwankungen der Matrizenfüllung resultieren.

Desweiteren ließ sich feststellen, daß leicht wasserlösliche inkorporierte Wirkstoffe, z.B. KCl, noch während der Pressung aus der Tablettenoberfläche partiell herausdiffundieren konnten. Dies führte, wie anschließende Gehaltsbestimmungen bestätigten, zu einer Verringerung des Wirkstoffgehaltes.

Das dargestellte Verfahren stellt daher - zumindest in dieser modellhaften Form - kein Optimum dar.

Durch diese Versuchsanordnung konnte jedoch die oben skizzierte Annahme, wonach lipophile Materialien mit hydrophilen Trennstoffen als Formentrennmittel versetzt werden sollten, bestätigt werden.

12.3. Inverse Schmiermittel

Im weiteren Verlauf sollte daher experimentell geprüft werden, ob andere hydrophile, pharmazeutisch gebräuchliche Zusätze, in Betracht kämen. Möglicherweise könnte sich hierzu ein Produkt aus der Reihe der Polyethylenglykole (PEG) eignen.

Pulverförmige Polyethylenglykole sind bei Verwendung von Cetylpalmitat nicht unproblematisch, da beide Komponenten in der Schmelze nicht miteinander mischbar sind. Wenn man durch einfaches Mischen des lipophilen Granulates mit pulverförmigem PEG eine Preßmasse herstellen will, so ist es nicht einfach, die erforderliche Homogenität zu gewährleisten.

12.3.1. Hydrokolloide

12.3.1.1. Dextran 40

Hydrokolloide sind durchaus gebräuchliche und weit verbreitete Hilfsstoffe in der Tablettierung. Sie finden als Bindemittel, Sprengmittel und zur Änderung des Freisetzungsprofils Verwendung. Gleit- oder Antiklebmitteleigenschaften werden ihnen nicht zugeschrieben.

So war es nicht vorauszusehen, daß sich hochpolymere hydrophile Hilfsstoffe als Formentrennmittel eigneten. Insbesondere Dextran ist für den vorgesehenen Zweck der intrakorporalen Anwendung besonders vorteilhaft, da es sich hierbei um ein seit langem bewährtes Kolloid für Injektionspräparate handelt und daher dem Arzt als physiologisch unbedenklich bekannt ist.

Da im Falle des Dextran 40 bereits geringe Zusätze (2 %) ausreichend waren, den gewünschten Gegenklebeffekt zu bewirken, kam der Verteilung des Kolloids im bzw. auf dem Wachs große Bedeutung zu. Im einzelnen wurden folgende Versuche durchgeführt:

1a) Herstellung eines CP-Sprüherstarrungsproduktes, wobei Dextran in der Schmelze suspendiert vorlag.

1b) Herstellung eines CP-Sprüherstarrungsproduktes; anschließendes Auftragen des pulverförmigen Hydrokolloids auf die Pellets in einer geeigneten Apparatur.

2) Herstellung eines CP-Siebgranulates mit Dextran (gemäß S. 73).

Es konnte festgestellt werden, daß die nach Verfahren 1b gefertigte Preßmasse unter der Prämisse eines gleichmäßigen Anhaftens des Kolloids bei ca. 25 Hub/min komprimierbar war. Daß Verfahren 1a sich als ungeeignet erwies, ist nicht verwunderlich, da hier die Kolloidpartikel in Wachs eingebettet sind und das Preßgut eine "dichte Kugelpackung" darstellt. Erstaunlich ist zunächst der Tatbestand, daß ein Siebgranulat (Verfahren 2), welches ebenfalls durch Vereinigung des Formentrennmittels mit Wachs hergestellt wurde, sich am geeignetsten erwies.

Die Erklärung ist darin zu sehen, daß bei der Granulation durch ein Sieb Primärpartikel aufgerissen werden und dabei Dextran, das zunächst im Rahmen des Herstellungsprozesses in Wachs inkorporiert war, an der Oberfläche freigelegt wird.

Diese Annahme wird durch nachfolgende rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des Produktes 2 bestätigt, die kugelförmiges Dextran - das Kolloid lag als Sprühprodukt vor - auf der Komprimatoberfläche zeigt (Abb. 34 und 35).

Eine Steigerung der Tablettierleistung über ca. 30 Hub/min führte aufgrund mangelnder Matrizenfüllung zu Dosierungsungenauigkeiten.

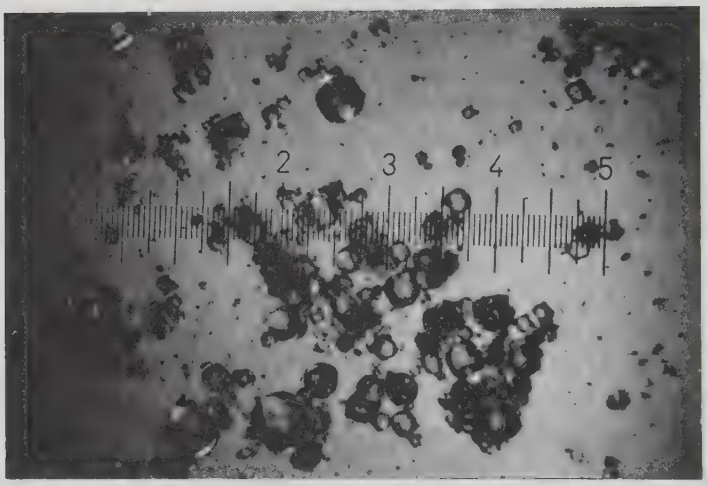


Abb. 34 Polarisationsmikroskopische Aufnahme von Dextran 40
Vergrößerung: ⊢——————⊣ 50 µm

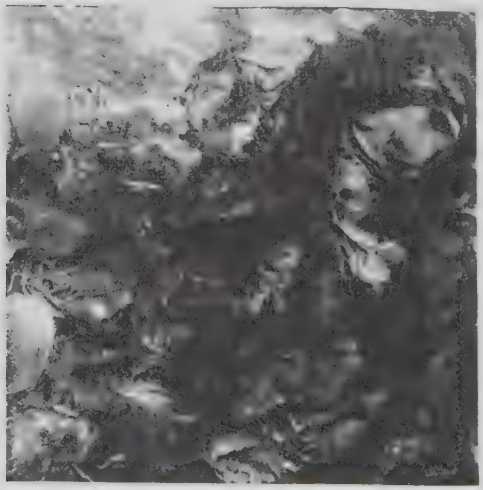


Abb. 35 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer dextranhaltigen Tablettenoberfläche
Vergrößerung: ⊢ 10 µm

12.3.1.2. Einfluß auf das Freisetzungsverhalten

Nachdem erkannt war, daß Dextrane im Falle des Cetylpalmitats als Formentrennmittel geeignet sind, war zu untersuchen, welchen Einfluß dieses hydrophile Makromolekül auf das Freisetzungsverhalten eines Wirkstoffes aus der Wachsmatrix hat.

In Anlehnung an die Septopal®-Ketten, die als Wirkkomponente das sehr gut wasserlösliche Gentamycin enthalten, wurde ein geeigneter Modellwirkstoff gesucht. Er sollte ein ähnliches Lösungsverhalten zeigen, kostengünstig und analytisch einfach meßbar sein, nicht wie Gentamycin (118-122), das in der Regel über eine aufwendige mikrobiologische Bestimmung quantifiziert werden muß. Die Entscheidung fiel auf Kaliumchlorid (KCl), welches auch in geringen Konzentrationen bequem potentiometrisch bestimmbar ist. Das verwendete Kaliumchlorid lag in DAB-Qualität vor und wurde vor der Verarbeitung in einer Mörsermühle bis zu einem Kornspektrum kleiner 50 µm gemahlen. Als Hydrokolloid kam Dextran 40, molare Masse 40000, zum Einsatz.

Um nun den Einfluß dieses hydrophilen Zusatzes auf das Freigabeverhalten zu studieren, wurden folgende Tablettenzusammensetzungen miteinander verglichen:

	Siebgranulat	Siebgranulat	sprüherstarrtes Produkt
KCl	5	5	5
Dextran 40	-	5	5
Cetylpalmitat	95	90	90

Preßbedingungen: Stempel : 8 mm, gewölbt
Preßkraft : 4 kN
Leistung : 1 Hub/min *

* da ein Teil der Versuche zum Kleben neigte, wurde mit der geringen Hubzahl gearbeitet.

Sämtliche - auch nachfolgende - Untersuchungen wurden in 250 ml Wasser bei 37 °C nach der Paddle-Methode durchgeführt. Die Umdrehungsgeschwindigkeit betrug dabei 14 U/min. Da die Simulation dem Umstand Rechnung tragen sollte, daß die Applikation der Formkörper an wenig durchströmten Körperpartien erfolgt, wurde bei der geringsten Rührergeschwindigkeit gearbeitet.

Um ein Schwimmen der Tabletten auf der Wasseroberfläche zu verhindern und eine allseitige Benetzung zu erzielen, wurden die Komprimate in ein "Körbchen" (ca. 1 cm x 1 cm x 1 cm) der Maschenweite 1 mm überführt.

Unter diesen Versuchsbedingungen wurde das in Abbildung 36 dargestellte Freisetzungsprofil erhalten.

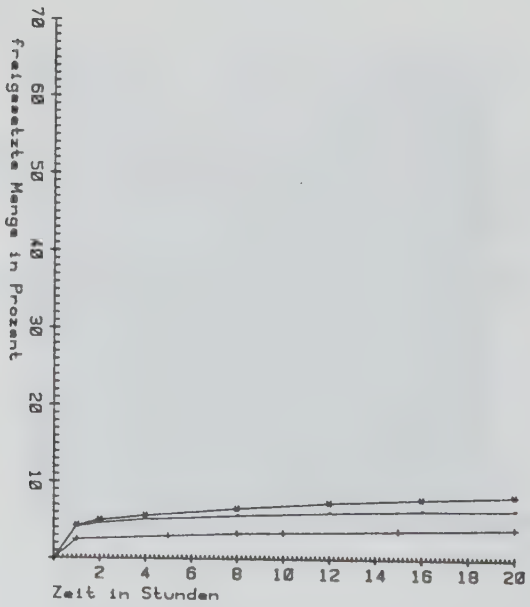


Abb. 36 Freisetzung von KCl aus Cetylpalmitat-Tabletten

Siebgranulat	0 %	Dextran 40
Siebgranulat	5 %	Dextran 40
Sprüherstarrungsprodukt	5 %	Dextran 40

Ein Zusatz von 5 % Dextran zum Granulat zeigt unter den gewählten Bedingungen nur eine geringfügige Beschleunigung der Freisetzung gegenüber dem kolloidfreien Produkt.

Obwohl, wie auf Seite 83 - beschrieben, es in Bezug auf die Eignung als Formentrennmittel wenig sinnvoll ist, das Makromolekül zusammen mit der Wachskomponente einer Sprüherstarrung zu unterwerfen, sollte dennoch das Freigabeverhalten bei gleicher Grundlagenzusammensetzung, aber unterschiedlicher Verarbeitungstechnik bestimmt werden. Der Versuch enthält Dextran als innere Phase. Es wäre vorstellbar, daß im Verlaufe längerer Inkubation das wasserlösliche Kolloid eluiert und damit die Voraussetzung für eine raschere KCl-Liberation gegeben ist. Die Abbildung zeigt allerdings, daß sogar eine langsamere KCl-Freisetzung als bei kolloidfreien Tabletten resultiert. Dextran wirkt in diesem Fall nicht als diffusionsbeschleunigendes Agens.Der Grund hierfür liegt in der kugelförmigen, wenig porösen Gestalt des Granulates (vgl. wahre Dichte S. 74), welches durch seine dichte Packart praktisch "formschlüssige" Bindungen auszubilden vermag.

12.3.1.3. Polyvinylpyrrolidon als Formentrennmittel

Wie weitergehende Prüfungen zeigten, war neben Dextranen auch Polyvinylpyrrolidon als Formentrennmittel geeignet. Ähnlich dem Polysaccharid, das bereits in Konzentrationen von 2 % wirksam war, konnte ein 5proz. Zusatz von Kollidon® 17, molare Masse 17000, als ausreichend angesehen werden, ein Kleben von Cetylpalmitat am Stempel zu verhindern. Siebgranulate analog S. 73 erwiesen sich bei der Tablettierung als am besten geeignet. Eine wesentliche Veränderung der Freigabecharakteristik war auch hier nicht zu erkennen. Der Kurvenverlauf entsprach dem des Dextrans (vgl. S. 86).

Zu beachten ist bei der Verwendung von Polyvinylpyrrolidon, daß die hergestellten Granulate trocken gelagert werden, da die Masse durch den Kolloidzusatz hygroskopisch wird.

12.3.1.4. Einfluß der Konzentration

Als weiteres sollte überprüft werden, inwieweit sich ein höherer Anteil Kolloid auf die Wirkstoffliberation auswirkt. Es wurden daher dem Wachs bei gleicher KCl-Konzentration steigende Anteile Dextran 40 bzw. Kollidon® 17 zugesetzt.

Die Rezepturen lauteten:

KCl	5	Teile
Dextran 40 bzw. Kollidon® 17	0, 5, 10, 20 30, 40, 50	Teile
Cetylpalmitat	ad 100	Teile

Preßbedingungen:

Tablettengewicht	:	120 mg
Stempel	:	7 mm, gewölbt
Preßkraft	:	4 kN
Leistung	:	6 Hub/min

Abbildung 37 und 38 zeigen die KCl-Freigabe in Abhängigkeit von der Kolloidmenge.

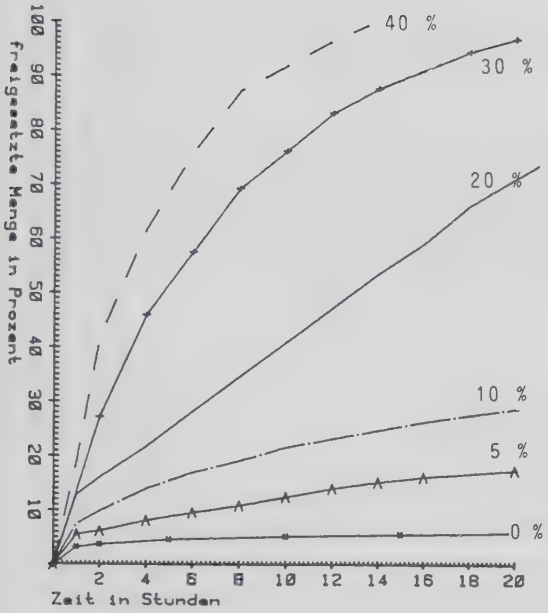


Abb. 37

Freisetzung von KCl aus Cetylpalmitat-Tabletten mit steigendem Dextran 40-Anteil

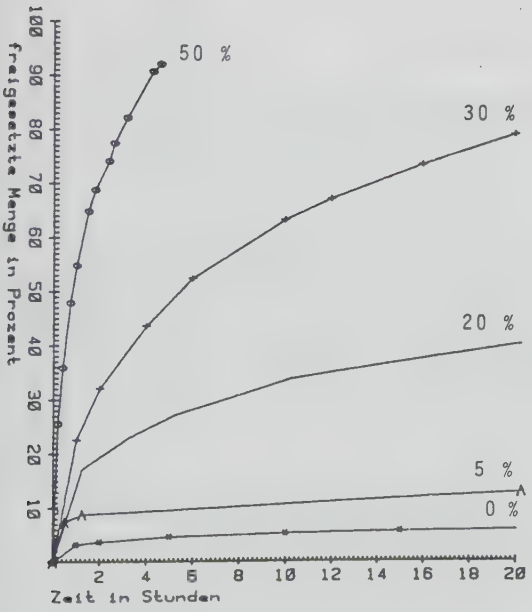


Abb. 38

Freisetzung von KCl aus Cetylpalmitat-Tabletten mit steigendem Kollidon® 17-Anteil

Bei höheren Konzentrationen müßten naturgemäß größere Mengen Hydrokolloid aus der Matrix herausgelöst werden, was zu einer stärkeren Porosität und dadurch bedingten beschleunigten Liberation von KCl führt (123).

Resümierend kann festgestellt werden, daß das physiologisch unbedenkliche Polymer Dextran ebenso wie Polyvinylpyrrolidon, welches allerdings in jüngster Zeit für Injektionspräparate prohibitiv geworden ist, in "äußerer Phase" eines wachsartigen Tablettiergutes als Formentrennmittel geeignet ist.

12.3.1.5. Freisetzung des Kolloids

Zur Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeit des Kolloids aus der Wachsmatrix wurde der Paddle-Apparatur 50 µl - entsprechend einem Konzentrationsbereich von 0,1 - 1 % Polyvinylpyrrolidon entnommen und der Gehalt kolorimetrisch mit Kongorot bestimmt (124). Außerdem wurde der freigesetzte KCl-Gehalt potentiometrisch bestimmt.

Folgende Rezepturen wurden untersucht:

KCl	5	--
Kollidon® 17 *	50	50
Cetylpalmitat	45	45

Die aufgelöste PVP-Menge war bei beiden Versuchen nahezu identisch, so daß nur eine Kurve in nachfolgender Abbildung 39 dargestellt ist. Es ist zu entnehmen, daß bei dem relativ hohen PVP-Anteil eine rasche Freisetzung sowohl des Kolloids selbst als auch des Modellwirkstoffes erfolgt.

---

* Kollidon® 17: Polyvinylpyrrolidon der molaren Masse 17000.

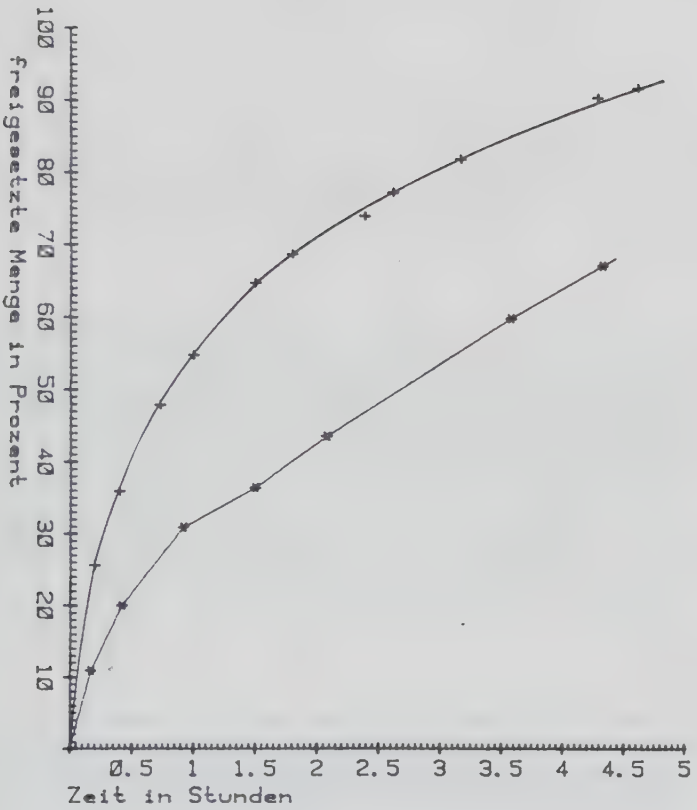


Abb. 39 Freisetzung von KCl (+) bzw. Kollidon® 17 (*) aus Cetylpalmitat-Tabletten

Die Komprimate blieben trotz Elution des Kolloids in ihrer Form erhalten.

12.3.2. Emulgatoren als Antiklebmittel

12.3.2.1. Glycerolmonostearat

Wie aus der Literatur bekannt ist, werden Tenside erfolgreich als Gleit- und Antiklebmittel für die Tablettierung eingesetzt (125). Neben dieser Eigenschaft können sie aufgrund ihrer Oberflächenaktivität zwei weitere Funktionen in einer Wachsschmelze erfüllen:

1) eine bessere Benetzung der Wirkstoffpartikel und somit eine homogene Verteilung in der Schmelze;
2) eine Förderung der Wirkstoffliberation aus der Matrix durch Herabsetzung der Oberflächenspannung an der Flüssig/Fest-Grenzschicht.

Für vorliegende Arbeit war daher von Interesse, ob ein Tensid geeignet ist, die Adhäsion von Cetylpalmitat am Stempel zu verhindern. Gleichzeitig sollte der Einfluß dieser oberflächenaktiven Substanz auf das Liberationsverhalten der Wachsmatrix untersucht werden.

Aufgrund seiner festen Konsistenz kam zunächst Glycerolmonostearat in Betracht. GMS ist im DAB beschrieben und hat sich bereits bei der Herstellung von verpreßten Suppositorien bewährt.

Für die nachfolgenden Untersuchungen wurde ein Siebgranulat (s. S. 73) hergestellt und mit gewölbten Stempeln (Ø 7 mm) bei 4 kN verpreßt. Es stellte sich heraus, daß ein 5proz. Zusatz von GMS ebenso als Antiklebmittel geeignet ist, so daß sich eine Stempelbeschichtung oder ein Kolloidzusatz erübrigte.

Die Abhängigkeit der KCl-Freigabegeschwindigkeit von der zugesetzten Menge GMS ist in Abbildung 40 wiedergegeben.

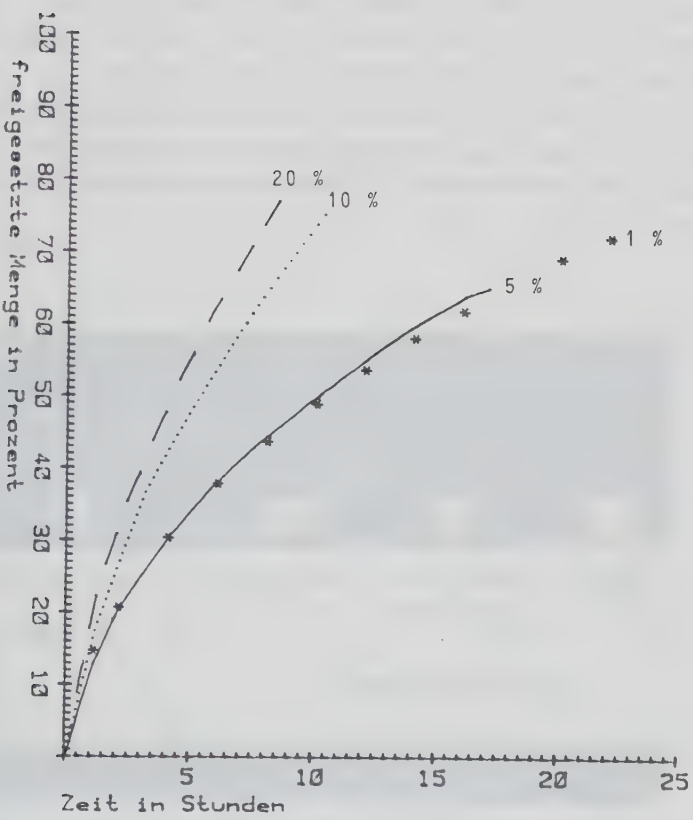


Abb. 40 Freisetzung von KCl aus Cetylpalmitat-Tabletten mit steigendem GMS-Gehalt

Wie die Graphik zeigt, besteht nur ein geringer Unterschied zwischen dem 1- und dem 5proz. Zusatz, erst in höheren Konzentrationen macht sich eine stärkere Beschleunigung bemerkbar. Auffällig ist hierbei die starke Erhöhung der Liberation, obwohl es sich bei Glycerolmonostearat um einen gering wasserlöslichen W/O-Emulgator handelt.

Vergleichbar mit den bei tensidhaltigen Pellets (s. S. 58) (126) bzw. den nachfolgend beschriebenen stearylalkoholhaltigen Komprimaten erhaltenen Ergebnissen resultiert eine bessere Benetzbarkeit und somit eine stärkere Elution des Wirkstoffes.

Wie nachfolgende Abbildung 41 zeigt, resultieren besonders im Falle des Glycerolmonostearates nach 7-tägiger Inkubation in Wasser (37 °C) poröse Formkörper, die eine Wirkstoffliberation begünstigen.

Abb. 41 Cetylpalmitat-Tabletten mit 10proz. Dextran 40-, Kollidon® 17-, GMS-Zusatz nach 7-tägiger Inkubation in Wasser (37 °C) ohne Rühren

12.3.2.2. Polyethylenglykol-400-Stearat

Als Beispiel für den Einsatz eines nichtionischen Tensids mit hohem HLB-Wert (11,6) wurde Polyethylenglykol-400-Stearat* des DAB gewählt. Auch dieser Emulgator ist geeignet, die Funktion eines Gleit- bzw. Antiklebmittels zu übernehmen (127-128). Im Fall des Cetylpalmitats resultierten jedoch angesichts der salbenartigen Konsistenz äußerst weiche Formkörper, die zudem eine sehr rasche Freisetzung des Modellwirkstoffes bewirkten.

Abbildung 42 soll dies verdeutlichen.

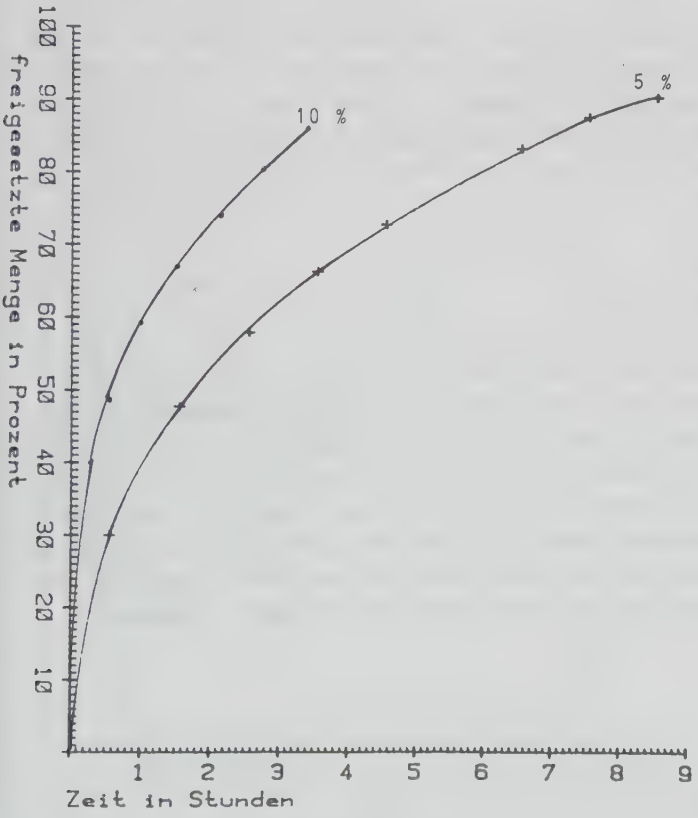


Abb. 42

Freisetzung von KCl aus Cetylpalmitat-Tabletten unter Zusatz von Cremophor® S9

* Handelsprodukt Cremophor® S9

Der Grund für die rasche Freisetzung dürfte im HLB-Wert des polyoxyethylierten Fettsäureesters liegen. Er liegt bei 11,6, der von Glycerolmonostearat bei 3,8.

Bedingt durch die bessere Wasserlöslichkeit entstehen mehr "Kanäle" in der Wachsmatrix, die Porosität ist erhöht. Somit kann das Freisetzungsmedium besser in das Komprimatinnere eindringen und den Wirkstoff eluieren.

Weitere Beispiele für den Einsatz von Emulgatoren zu Wachsmatrices, die allerdings durch den Gehalt an höherschmelzenden Komponenten gekennzeichnet sind, finden sich in der Literatur (129).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß Tenside mit einem geeigneten Schmelzverhalten befähigt sind, ein Kleben von Cetylpalmitat am Stempel zu verhindern. Inwieweit ein Einsatz für die parenterale Applikation der Formkörper aus toxikologischer Sicht vertretbar ist, müßte abgeklärt werden.

12.3.2.3. Stearylalkohol

Ein Zusatz von Stearylalkohol zu Cetylpalmitat war als Gegenklebmittel ungeeignet. Da sich jedoch bei früheren Sprüherstarrungsversuchen ein 5proz. Anteil als vorteilhaft erwies (s. S. 33), sollte überprüft werden, ob durch diese Verbindung, die ähnlich wie Cetylpalmitat wasserunlöslich ist, aber dennoch einen schwach hydrophilen Charakter aufweist, eine Veränderung der Freigabecharakteristik resultierte. Diese Frage sollte unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Herstellungsverfahrens geklärt werden.

Folgende Zusammensetzungen kamen zur Anwendung:

	Siebgranulat	sprüherstarrtes Produkt	
KCl	5	5	5
Dextran 40	-	-	(2)*
Stearylalkohol	5	5	5
Cetylpalmitat	90	90	90

* auf Pellets aufgepudert

Preßbedingungen: Stempel : 8 mm, gewölbt
Preßkraft : 4 kN
Leistung : 6 Hub/min

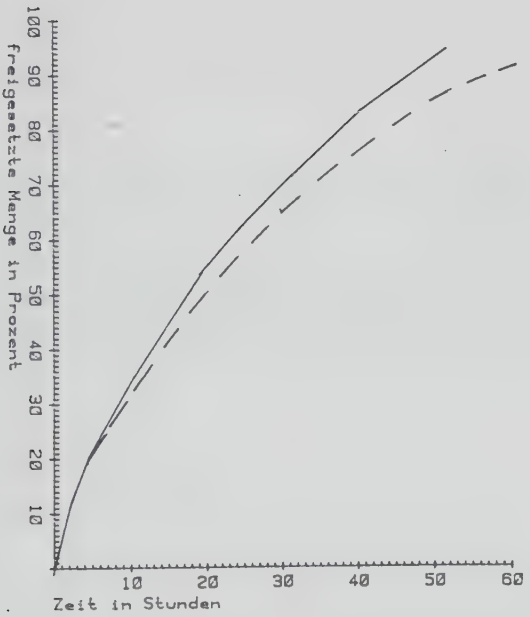


Abb. 43 Freisetzung von KCl aus Siebgranulat (—), Sprüherstarrungsprodukten (--)

Wie Abbildung 43 zeigt, wird KCl aus dem siebgranulierten Produkt geringfügig schneller freigesetzt als aus dem sprüherstarrten. Weiterhin zeigt sich, daß ein Zusatz von 2 % Dextran - aufgepudert und somit als Formentrennmittel geeignet - praktisch keinen Einfluß auf das Freisetzungsverhalten hat.

Der Grund für das unterschiedliche Verhalten der Granulate dürfte in der abweichenden Porosität sowohl der Ausgangsprodukte als auch der Tabletten liegen.

Bei der Kompression kommt es zu einem teilweisen Ineinanderfließen der Granulatkörner, das im Falle des kugelförmigen, kompakten Produkts stärker ausgeprägt ist und ein geringeres Porenvolumen zur Folge hat.

Zieht man einen Vergleich zwischen den in Abbildung 36 und 43 dargestellten Ergebnissen, so stellt man eine offensichtliche Diskrepanz bezüglich des Freisetzungsverhaltens fest. Obwohl die Rezepturen sich lediglich durch den Austausch von 5 Teilen Cetylpalmitat durch Stearylalkohol unterscheiden, zeigt sich hierdurch eine erhebliche Begünstigung der KCl-Freigabe.

Dies ist insofern erstaunlich, da es sich bei Stearylalkohol formal um einen kaum hydrophilen W/O-"Emulgator" (HLB ca. 2) mit nahezu demselben Schmelzpunkt (Fp. 57 ^{o}C) wie Cetylpalmitat handelt.

Zunächst konnte vermutet werden, daß es aufgrund der Kaliumionen zu Wechselwirkungen mit in Stearylalkohol (93proz.) enthaltenen Verunreinigungen wie Stearinsäure und damit zur Seifenbildung käme.

Wie jedoch NMR (^{13}C)-Untersuchungen des verwendeten Stearylalkoholes zeigten, konnte diese Hypothese nicht aufrecht erhalten werden. Der eingesetzte Alkohol enthielt neben Stearylalkohol lediglich weitere Alkohole, keine Säuren.

Daraufhin wurden zur Klärung des Tatbestandes Messungen der Grenzflächenspannung durchgeführt.

Folgende Werte wurden erhalten:

	σ (mN · m^{-1}) bei 64 °C
Wasser	65,6
Stearylalkohol	12,4
Cetylpalmitat	19,4
Cetylpalmitat/Stearylalkohol (9 Teile / 0,5 Teile)	12,4

Wie den Werten zu entnehmen ist, kommt es durch den Zusatz von Stearylalkohol zu einer Erniedrigung der Oberflächenspannung.

Somit führen oberflächenaktive Substanzen im Falle des Cetylpalmitats zur beschleunigten Freisetzung.

Abschließend sollte untersucht werden, inwieweit die Modellsubstanz Gentamycinsulfat durch die zuvor erarbeiteten Grundlagenrezepturen in ihrem Freisetzungsverhalten beeinflußt wird.

Folgende Rezepturzusammensetzungen wurden überprüft:

Gentamycinsulfat	5*	5	5
Dextran	5	-	-
Stearylalkohol	-	5	-
Cetylpalmitat	90	90	-
Polyvinylalkohol (Mowiol)	-	-	95

In jeweils sechs Parallelansätzen wurde je 1 Preßling in 5 ml Phosphatpuffer, pH 7,4, bei 37 °C ohne Rühren über 10 Tage eluiert. In dem täglich gewechselten Eluat wurden die Antibiotikakonzentrationen mikrobiologisch (Agar-Diffusionstest) ermittelt.

Abbildung 44 zeigt die kumulativ aufgetragene Gentamycinliberation.

Im Falle der stearylalkoholhaltigen Matrixgrundlage sind nach 10 Tagen ca. 60 % des Antibiotikums freigesetzt, bei den dextranhaltigen Komprimaten ca. 12 %. Die Werte sind vergleichbar mit jenen der Modellsubstanz Kaliumchlorid, die nach 20 Stunden bei 14 U/min erhalten wurden (vgl. Abb. 36 und 43).

Betrachtet man vergleichend hierzu das Freigabeverhalten einer schwer wasserlöslichen Kunststoffmatrix - Polyvinylalkohol wird häufig für Retardpräparate verwendet -, so zeigt sich bereits nach kurzer Zeit eine 100proz. Liberation von Gentamycin.

Cetylpalmitat könnte somit als Depotgrundlage von mittellanger Freisetzungsdauer für gut wasserlösliche Antibiotika geeignet sein.

---

* berechnet als Gentamycin-Base

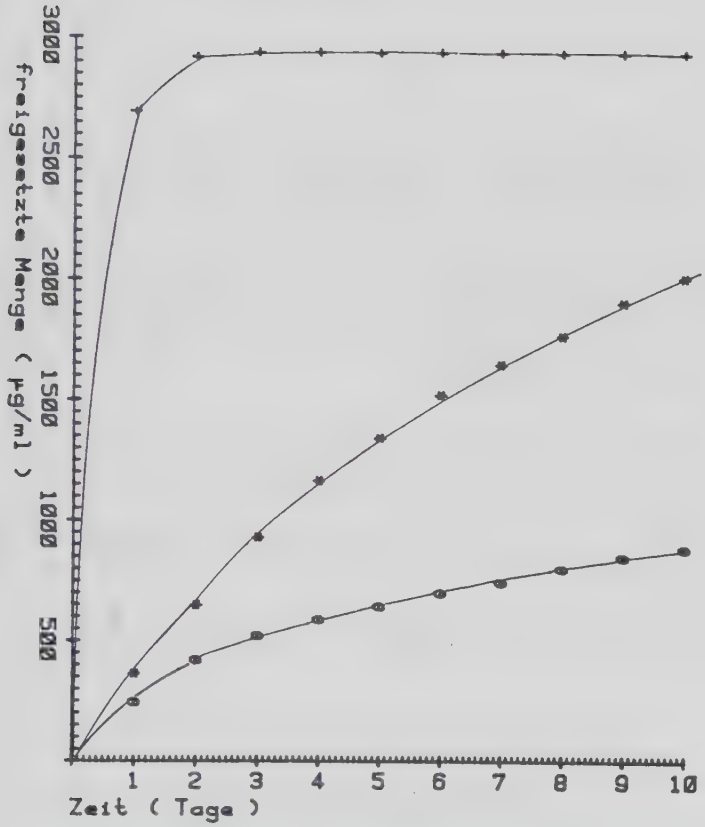


Abb. 44 Freisetzung von 5 % Gentamycin aus Cetylpalmitat-Tabletten

* stearylalkoholhaltig
o dextranhaltig
(+) Polyvinylalkohol-Tabletten

13. Bestimmung der Freisetzungskinetik

13.1. Freisetzung 0. Ordnung

Vergleicht man die Freisetzung eines Arzneistoffes aus verschiedenen Arzneizubereitungen, so können unterschiedliche Verlaufsformen festgestellt werden. Die Liberationskinetik ist nicht nur von den physiko-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffs abhängig, sondern insbesondere von der galenischen Zubereitung. Bei konventionellen Darreichungsformen - die intravenöse Dauerinfusion ausgenommen - erfolgt die Wirkstofffreisetzung in der Regel nach einer Kinetik erster Ordnung.

Die therapeutischen Systeme sind dem intravenösen Dauertropf nachempfundene Arzneiformen und setzen nach einer Kinetik 0. Ordnung frei. Diese Reservoir-Systeme bestehen im Prinzip aus einem Wirkstoffkern und einer Polymerhülle. Die Diffusion des gelösten Wirkstoffes durch diese Membran ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.

Nach dem Fick'schen Gesetz gilt:

$$\frac{dn}{dt} = - q\ D\ \frac{dc}{dx}$$

n	in Lösung gehende Anzahl Mole
t	Zeit
q	Phasengrenzfläche
D	Diffusionskoeffizient
$\frac{dc}{dx}$	Konzentrationsgradient

Bei unveränderter Membrandicke und einer Wirkstoffbeladung, die erheblich über der Sättigungslöslichkeit desselben liegt, kann eine konstante Freigabegeschwindigkeit erzielt werden.

Matrix-Systeme unterscheiden sich von den Reservoirarzneiformen dadurch, daß der Wirkstoff im Gerüstbildner gleichmäßig gelöst oder suspendiert vorliegt. Die Diffusion des Arzneistoffs kann hierbei häufig nach HIGUCHI (130) beschrieben werden (S. 106).

Für vorliegende Arbeit war es von Interesse, inwieweit sich die bei den Wachspellets bzw. -komprimaten erhaltenen Freisetzungsprofile den genannten Gesetzmäßigkeiten zuordnen lassen.

Eine Freisetzung 0. Ordnung, wie sie für therapeutische Systeme angestrebt wird, konnte im Falle der Wachszubereitungen nicht beobachtet werden, da die Charakteristik einer pro Zeiteinheit konstanten Wirkstoffliberation nicht bestand.

13.2. Freisetzung 1. Ordnung

13.2.1. Mathematische Grundlagen

Die Freisetzungsrate eines Wirkstoffs nach einer Kinetik 1. Ordnung kann wie folgt formuliert werden:

$$A_t = A_0 \cdot e^{-kt} \qquad (1)$$

bzw. für den in Lösung gelangten Wirkstoff gilt:

$$A_t = A_0 (1 - e^{-kt}) \qquad (2)$$

A_t = Wirkstoffkonzentration zur Zeit t

A_0 = anfängliche Wirkstoffkonzentration

k = Geschwindigkeitskonstante

t = Zeit

Für die Halbwertszeit $t_{50\%}$ gilt:

$$A_{t_{50\%}} = 0{,}5 \cdot A_0 \qquad (3)$$

eingesetzt in Gleichung 2

$$t_{50\%} = \frac{\ln 2}{K} \qquad (4)$$

$$K = \frac{0{,}693}{t_{50\%}} \qquad (5)$$

Die Halbwertszeit ist somit unabhängig von der Arzneistoffkonzentration und proportional der Geschwindigkeitskonstanten. Letztere ist bei bekannter $t_{50\%}$ leicht bestimmbar (131).

13.2.2. Rechnerische Auswertung

Zur Oberprüfung der Freisetzungskinetik von Wachspellets bzw. -tabletten wurde anhand der erhaltenen Meßdaten diejenige Zeit, nach der 50 % des Wirkstoffes freigesetzt war, graphisch ermittelt. Mit Hilfe von Gleichung 5 konnte die Geschwindigkeitskonstante bestimmt werden.

Anschließend wurde mit einem Rechnerprogramm die hieraus resultierende theoretische Freisetzungskurve ermittelt. Folgendes Beispiel soll dies verdeutlichen:

Es wurden Tabletten der Zusammensetzung

KCl	5 %
Glycerolmonostearat	1 %
Cetylpalmitat	94 %

hinsichtlich ihrer Kinetik überprüft (Abb. 45).

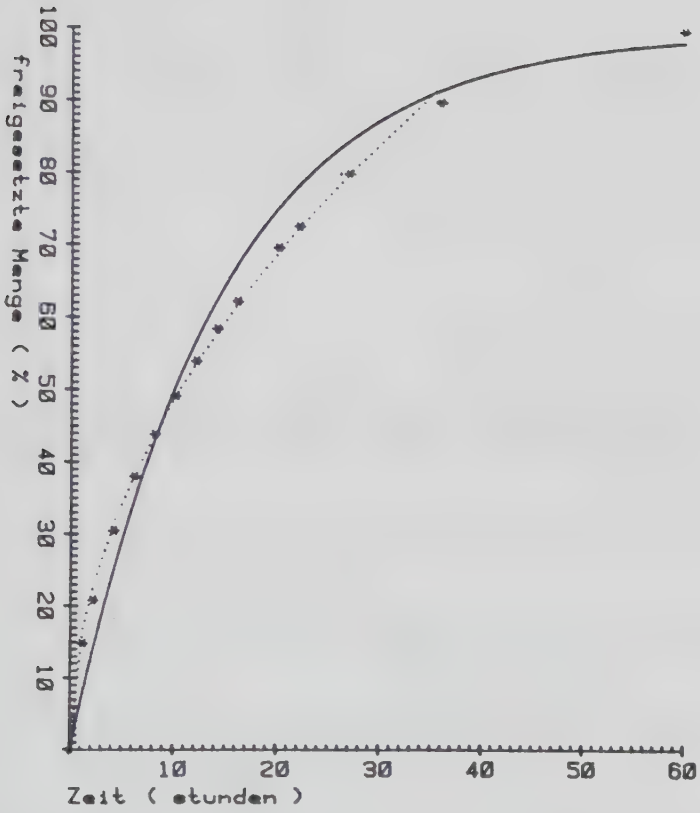


Abb. 45 Freisetzung von KCl (5 %) aus Cetylpalmitat-Tabletten unter Zusatz von Glycerolmonostearat

* gemessene Werte

– theoretisch ermittelte Werte nach Reaktion 1. Ordnung

... Darstellung nach Wurzel-t-Gesetz

In Abbildung 45 sind neben den gefundenen Meßdaten deren Darstellung sowohl nach dem Wurzel-t-Gesetz als auch nach einer Reaktion 1. Ordnung wiedergegeben. Es ist deutlich zu erkennen, daß die Meßpunkte - zumindest bis zu einer Liberation von 80 % - der theoretischen Wurzel-t-Kurve gehorchen, wie sie von HIGUCHI beschrieben ist. Dieser Verlaufstyp (132) ist in der Literatur häufig für wachsartige Grundlagen (93, 133-139) und andere Matrixkörper (140,141) beschrieben.

13.3. Wurzel-t-Gesetz

Die Freisetzungsrate eines Arzneistoffs aus einer Wachsmatrix kann nach HIGUCHI (130) nach dem Wurzel-t-Gesetz beschrieben werden.

$$A_t = \sqrt{D \cdot \frac{\varepsilon}{\tau} (2 A_0 - \varepsilon c_s) c_s \cdot t} \qquad (5)$$

A_t = freigesetzte Arzneistoffmenge pro Flächeneinheit zur Zeit t

A_0 = Anfangskonzentration des Arzneistoffes

D = Diffusionskoeffizient des Arzneistoffes

ε = Porosität

t = Krümmung der Matrix

c_s = Sättigungskonzentration des Arzneistoffes im Freisetzungsmedium

Definiert man die Freisetzungskonstante K als

$$K = \sqrt{D \cdot \frac{\varepsilon}{\tau} (2 A_0 - \varepsilon c_s) c_s} \qquad (6)$$

so verkürzt sich Gleichung (5) auf

$$A_t = K \cdot t^{1/2}$$

d.h. die Arzneistoffabgabe steht in linearem Verhältnis zur Quadratwurzel der Zeit.

Über ein von KEIL (142) erstelltes Rechnerprogramm konnte aus den durch Freisetzung der Pellets bzw. Tabletten gewonnenen Meßdaten eine Regressionsanalyse nach dem Wurzel-t-Gesetz durchgeführt werden.

In allen Fällen wurde nach dieser Methode eine lineare Funktion mit einer Wahrscheinlichkeit größer 99 % erhalten.

Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den in der Literatur gefundenen, sowohl bezüglich von Pellets als auch von Komprimaten.

14. Kompressionseigenschaften

14.1. Kraft-Weg-Diagramm

Einen besseren Einblick in die Vorgänge beim Tablettieren ermöglichen bekanntlich Kraft-Weg-Diagramme, die den Oberstempeldruck in Abhängigkeit vom Weg aufzeichnen (143,144).

Hierzu wurde eine mit Dehnungsmeßstreifen (DMS) und induktivem Weggeber ausgerüstete Exzenterpresse (Exakta 1) verwendet. Die Meßparameter wurden als Analog-Signale auf Magnetband aufgezeichnet und gleichzeitig visuell mit Hilfe eines Zweikanal-Speicher-Oszillographen überprüft. Die Auswertung der gespeicherten Daten erfolgte nach Analog-Digital-Wandlung und Eingabe in einen Prozeßrechner.

Jeweils 5 Preßzyklen wurden gemittelt und die Spannungssignale mit Hilfe von Eichgeraden für

1) Brückenausgangsspannung der DMS-Vollbrücke als Funktion der Preßkraft
2) Brückenausgangsspannung der Wegaufnehmer-Halbbrücke als Funktion des Oberstempelweges

umgerechnet.

Zunächst wurde eine Pulvermischung mit üblichen Grundlagenkomponenten auf der beschriebenen Maschine verpreßt und das in Abbildung 46 dargestellte Diagramm erhalten.

Die Rezeptur lautete:

Kartoffelstärke	10 %
Magnesiumstearat	1 %
Aerosil 200	1 %
Milchzucker	ad 100 %

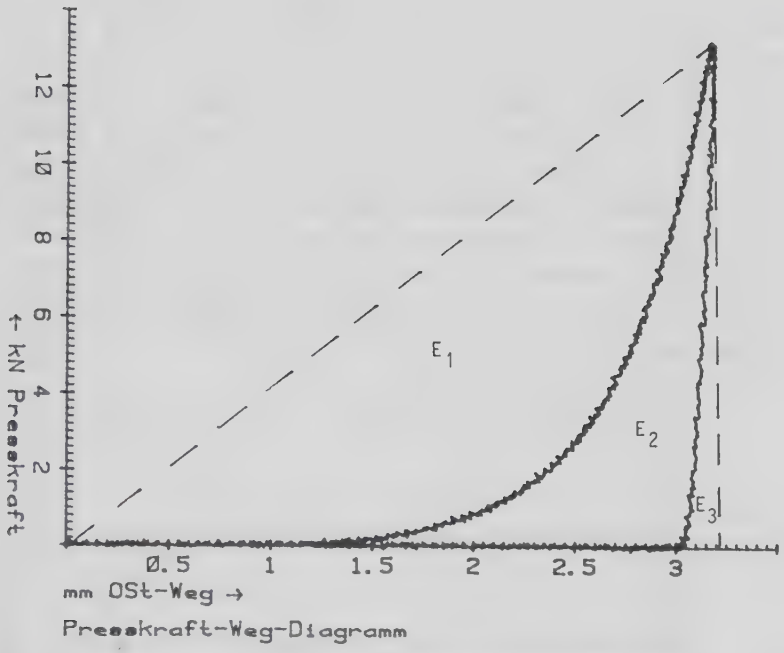


Abb. 46 Preßkraft-Weg-Diagramm (Lactose-Standardmischung)

Die Abbildung zeigt den typischen Kurvenverlauf für derartige Substanzgemische. Der Teilfläche E_2 schreibt man die zur Bildung des Komprimats aufgewendete Energie zu. Die Teilfläche E_3 wird als diejenige Energie angesehen, die nach der Entspannung des Preßlings wieder an die Maschine abgegeben wird, d.h. sie stellt ein Maß für die Elastizität des Formkörpers dar.

Da Cetylpalmitat an sich Eigenschaften eines Gleitmittels besitzt, mußten die Reibungskräfte vergleichsweise geringer, d.h. die Formbildung erleichtert sein.

Für die Preßversuche wurde daher ein Granulat aus Cetylpalmitat ohne weitere Tablettierhilfsstoffe unter Anwendung einer konstanten maximalen Preßkraft von 10 kN auf der Exzenterpresse Exakta 1 (FETTE) verpreßt. Als Tablettiermasse kam zum einen ein

Siebgranulat, zum anderen ein sprüherstarrtes Produkt (s. S. 73) zum Einsatz.

Um ein Kleben des Preßgutes am Stempelwerkzeug zu verhindern, wurde bei sehr geringer Tablettierleistung - 2 Hub/min - gearbeitet. Hierzu diente ein starr über die Kurbelachse mit der Tablettenmaschine verbundener Elektromotor, welcher auch bei niedriger Hubzahl ein ausreichend hohes Durchzugsvermögen im Bereich der maximalen Preßkraft besaß.

Abbildung 47 und 48 stellen die Preßkraft-Weg-Diagramme für die Wachsgranulate dar.

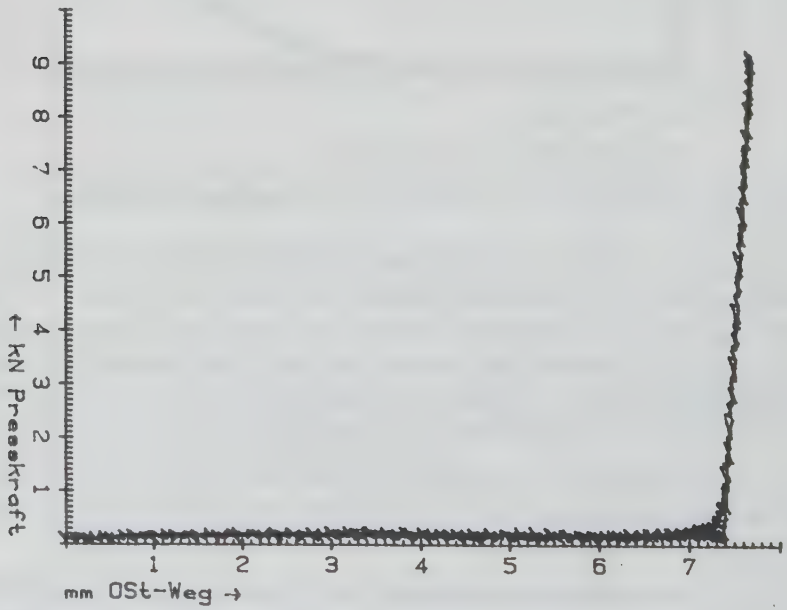


Abb. 47 Preßkraft-Weg-Diagramm eines Cetylpalmitat-Siebgranulates

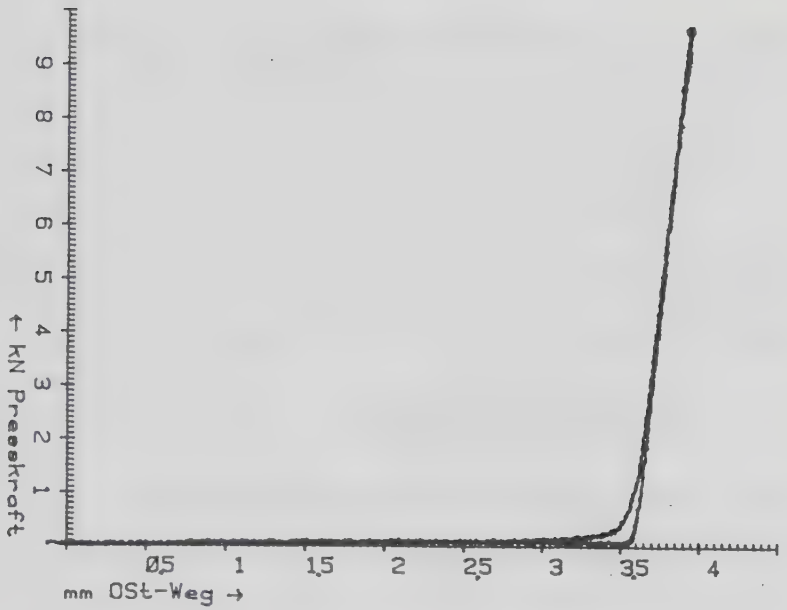


Abb. 48 Preßkraft-Weg-Diagramm eines Cetylpalmitat-Sprüherstarrungsproduktes

Die Tablettiermassen vergleichend kann gesagt werden, daß zur Komprimierung des voluminöseren Siebgranulates bei gleicher Unterstempelstellung der Oberstempel etwa doppelt so tief eintauchen muß, um einen Preßkraftanstieg zu signalisieren, wie für die sprüherstarrten Pellets.

Abbildung 47 verdeutlicht, daß es bei der Kompression nur zu einem "Zusammenschieben" des Granulates kommt. Lediglich auf einer Wegstrecke von 0,6 mm bei insgesamt 7,4 mm findet eine plastische Verformung statt, wobei eine Preßkraft von 2,5 kN ausreichend ist.

Führt man eine Mehrfachpressung durch, so ist keine Verformbarkeit mehr sichtbar, die komprimierte Substanzsäule entspricht praktisch einem elastischen Körper.

Somit ist für die wachsartigen Massen das fast völlige Fehlen der Teilfläche E_2 im Kraft-Weg-Diagramm bezeichnend.

14.2. R-Faktor

Eine weitere Möglichkeit zur Beschreibung des Preßverhaltens von Pulvergemischen oder Granulaten besteht in der Bestimmung des sogenannten R-Faktors (117). Er ist definiert als:

$$R = \frac{\text{Unterstempelpreßkraft}}{\text{Oberstempelpreßkraft}}$$

Hierzu wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1) Kompression bei konstanter Preßkraft und unterschiedlicher Steghöhe.

2) Kompression bei konstanter Steghöhe und unterschiedlicher Preßkraft.

Als Tablettiermasse kam das sprüherstarrte Gut, ein Siebgranulat und zum Vergleich die auf S. 108 beschriebene konventionelle Preßmischung zum Einsatz.

Unabhängig von der Preßkraft und der Steghöhe betrug der R-Faktor 0,98 für die Wachsgranulate, d.h. nahezu die gesamte mit dem Oberstempel geleistete Preßkraft wird auf den Unterstempel übertragen.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den beschriebenen Kraft-Weg-Diagrammen, wonach die Wachskomprimate nur geringfügig Energie aufnehmen.

Im Vergleich hierzu betrug der R-Faktor für eine Lactosemischung bei konstanter Steghöhe 0,94, wurde die Dicke der Tablette von 1,7 auf 3,4 mm erhöht, so verringerte sich der R-Faktor auf 0,93.

15. Verhalten der Wachskomprimate in vivo

Wie bereits in Kap. 3.2.2.3. erwähnt, kann es bei Fetten zu einem Abbau und damit zu einer Verkleinerung des Formkörpers kommen. Um zu überprüfen, ob dies auch auf das Wachs Cetylpalmitat zutrifft, wurden Ratten Komprimate unterschiedlicher Größe direkt unter die Nackenhaut implantiert.

Formkörper nachfolgender Rezeptur wurden verwendet:

Gentamycinsulfat	5 %
Bariumsulfat*	10 %
Stearylalkohol	5 %
Cetylpalmitat	80 %

Tabelle 3 gibt einen Oberblick über die Versuchsanordnung.

Tabelle 3

	Zahl der Komprimate / Ratte					Pellets/Ratte	
Versuchs-	oval (4x7mm)		rund Ø 12 mm			125-250µm	500-630µm
reihe:	20 mg	65 mg	225 mg	540 mg	500 mg	100 mg	500 mg
1	2	2	2	2	-	1	-
2	2	2	-	2	-		1
3	-	-	-	-	4	-	-

Bei Versuchsreihe 1 und 3 verblieben die Formkörper zwei Monate, bei Reihe 2 einen Monat implantiert. Zwischenzeitlich wurden die Tiere geröntgt, um einen ungefähren Oberblick über das Vorhandensein der Prüfkörper zu haben.

---

* Röntgenkontrastmittel

E r g e b n i s :

Bei Serie 1 wurden den Tieren relativ kleine Komprimate unmittelbar auf dem Muskelgewebe eingepflanzt. Nach Ablauf von zwei Monaten konnten nach Öffnung der Nackenhaut praktisch keine Formkörper mehr festgestellt werden, mit Ausnahme der 540 mg schweren Komprimate. Bei Serie 2 wurden den Ratten die gleichen Formkörper implantiert, diesmal nicht unmittelbar auf der Muskulatur, sondern in darüberliegende Gewebeschichten - gleichsam wie in eine Tasche. Nach Ende eines Monats konnten optisch nur noch geringfügige Reste ausgemacht werden.

Bei Serie 3 handelt es sich um große Formkörper, die, wie für Reihe 2 beschrieben, implantiert wurden. Nach Ablauf der zwei Monate waren sie nahezu vollständig erhalten, wirkten lediglich in der Form abgerundeter. Zudem hatte sich um die Wachskomprimate herum Granulationsgewebe gebildet.

Eine Substitution des Bariumsulfats durch 5 % Kollidon 17 führte zu analogen Ergebnissen: Kleine Formkörper - 6 mm Durchmesser, 60 mg schwer - konnten nach einem Monat kaum mehr ausgemacht werden. Größere Komprimate hingegen - 8 mm Durchmesser, 110 mg schwer - waren nur geringfügig verkleinert und wirkten an der Oberfläche "aufgeweicht". Es war hierbei kein Unterschied zwischen kolloidhaltigen und -freien Komprimaten hinsichtlich ihres Auflösungsverhaltens festzustellen.

Resümierend läßt sich sagen:

Cetylpalmitatformkörper scheinen in gewissem Umfang je nach Implantationsgebiet abbaufähig zu sein. Große Komprimate werden dabei von Gewebe eingekapselt, was zu einer längeren Beständigkeit führt. Ob die Verkleinerung der Formkörper durch eine lipolytische Spaltung erfolgt oder aus einer rein mechanisch bedingten Größenabnahme mit anschließender Verteilung resultiert, bedarf genauerer Untersuchungen, die zur Zeit für die Beurteilung der therapeutischen Eigenschaften nicht relevant waren.

16. Zusammenfassung

Da bekanntlich eine Chemotherapie mit teilweise erheblichen Nebenwirkungen belastet ist, wurde versucht, den Modellwirkstoff Cisplatin über einen längeren Zeitraum - mindestens mehrere Tage - aus einer intraarteriell verabreichungsfähigen Mikropelletform freizusetzen.

Im Arbeitskreis von KATO (8,9) wurden mitomycinhaltige Ethylcellulose-Mikrokapseln entwickelt. Diese ca. 225 µm großen Formkörper wurden über einen perkutanen Katheter mir Hilfe eines externen Magnetfeldes unmittelbar an das Tumorgebiet herangeführt und bewirkten dort einen Verschluß der Versorgungsgefäße des Karzinoms.

Bei Ethylcellulose handelt es sich um ein unphysiologisches, nicht bioabbaubares Polymer, welches nach Abgabe des Wirkstoffes im Gefäßsystem verbleibt.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß Wachspellets, die überwiegend Cetylpalmitat als Matrix enthalten, einen Arzneistoff über einen längeren Zeitraum freigeben.

Voraussetzung hierfür war, daß massivkugelförmige Teilchen eines weitgehend konstanten Durchmessers von 200 - 300 µm mit einer relativ einfachen Apparatur unter aseptischen Bedingungen gewonnen werden können. Dabei war der Einsatz von Einstoffdüsen mit einem Durchmesser von 0,2 mm (90° Öffnungswinkel) und einem mäßigen Oberdruck von 0,5 bar zweckmäßig. Eine von anderen Autoren als notwendig angesehene Vibrationseinrichtung war für das dargestellte System auf Cetylpalmitatbasis nicht erforderlich.

Im Vergleich zu anderen potentiell geeigneten Trägermaterialien erwies sich Cetylpalmitat (CP) als vorteilhaft. Diese Substanz besitzt einen Schmelzpunkt von ca. 50 °C. Eine Schmelze kann bei 60 °C zerstäubt werden, was praktisch keine Belastung für den Wirkstoff darstellt. Durch das günstige Erstarrungsverhalten ist kein größerer apparativer Aufwand notwendig, die Anlage kann in

jedem normalen Laborraum auch unter den zu fordernden aseptischen Kautelen (Laminar-Air-Flow) betrieben werden. Die erhaltenen Produkte fallen als gleichmäßig geformte Massivkugeln mit einem Teilchenspektrum von 50 µm bis 800 µm an. Nach Siebung wurde die Fraktion von 200 - 300 µm mit einem Anteil von 42 Prozent erhalten.

Wie röntgendiffraktometrische und differentialthermoanalytische Untersuchungen ergaben, zeigten Cetylpalmitatpellets bei Lagerung keine polymorphen Veränderungen wie Triglyceride vom Typ des GMS und deren Derivate. Darüberhinaus bietet die Grundlage sehr ungünstige Bedingungen für ein mikrobielles Wachstum, es wurde bei den untersuchten Proben Keimfreiheit nachgewiesen. Im Hinblick auf die Wirkstoffstabilität ist das Wachs gleichfalls geeignet. Cisplatin ist in wäßriger Lösung äußerst instabil, es wird bereits nach kurzer Zeit zersetzt. Nach Herstellung von Mikropellets aus einer Schmelzsuspension konnten keine negativen Veränderungen beobachtet werden.

Eine Variation der Freisetzungsgeschwindigkeit ist durch Änderung der Rezeptur möglich. So gelingt durch Zusatz von Hydrokolloiden vom Typ der Celluloseether eine Beschleunigung der Freigabe. Ebenso ist dies mit Hilfe von Emulgatoren, wie z.B. Glycerolmonostearat, möglich. Bei der Auswahl von Tensiden ist man jedoch dahingehend eingeschränkt, daß bedingt durch deren niedrige Schmelzpunkte Produkte von zu weicher Konsistenz resultieren.

Die Applikation der Mikropellets ist nur möglich, wenn ein gut verträgliches wäßriges Trägermedium, in dem die Formkörper gleichmäßig dispergiert werden können, zur Verfügung steht. Hierzu wurde eine wäßrig-ethanolische Kolloid-Tensidlösung (pH 7,4) entwickelt. Polyvinylpyrrolidon erwies sich in einer Konzentration von 10 Prozent neben einem geringen Anteil Polysorbat 80 als gut geeignet.

In vivo Versuche am Kaninchen ergaben, daß das Zytostatikum Cisplatin sich mit Hilfe der Mikropellets im Zielorgan Blasenwand und den in unmittelbarer Nähe befindlichen Lymphknoten unter gleichzeitiger Senkung des Blutspiegels anreichert.

Ein weiteres Ziel der Arbeit bestand in der Herstellung von Komprimaten auf CP-Basis. Als Inhaltsstoffe sollten antimikrobiell wirksame Aminoglycosidantibiotika, wie z.B. Gentamycinsulfat, zur Behandlung von Weichteilinfektionen dienen. Gegenüber den bisher für die intrakorporale Anwendung verwendeten Acrylharz-Formkörpern kann als Vorteil angesehen werden, daß Wachskomprimate den Wirkstoff über einen mittellangen Zeitraum nahezu gleichmäßig abgeben. Weiterhin könnte unter bestimmten Voraussetzungen auf eine operative Entfernung der Formkörper verzichtet werden: Wie tierexperimentelle Versuche zeigten, werden die Komprimate in gewissem Umfang je nach Implantationsgebiet abgebaut.

Ebenfalls Zielsetzung der Arbeit war die Verpressung von Cetylpalmitat auf normalen Tablettenmaschinen. Aufgrund des niedrigen Schmelzpunktes neigt die Substanz zur Adhäsion an den Stempeloberflächen. Es konnte gezeigt werden, daß weder durch eine Verpressung bei niedrigen Temperaturen noch durch Arbeiten mit beheizten oder auch beschichteten Stempeln das Problem zu beseitigen war. Wurde hingegen der stark lipophilen Substanz ein hydrophiles Formentrennmittel zugesetzt, so verlief der Preßvorgang ohne Schwierigkeiten. Als sog. inverse Antiklebmittel erwiesen sich Hydrokolloide vom Typ des Dextrans oder Polyvinylpyrrolidons als geeignet, ebenso Wasser als polarste Substanz. Im Hinblick auf die Verpreßbarkeit von Cetylpalmitat waren auch Tenside vom Typ des Glycerolmonostearates oder polyoxyethylierter Fettsäuren von Vorteil. Letztere zeigten jedoch bereits in geringen Konzentrationen eine starke Beschleunigung der Freisetzung. Die Liberationsgeschwindigkeit kann durch Variation der Rezepturkomponenten von wenigen Tagen bis hin zu mehreren Wochen gesteuert werden. Bezogen auf reines Cetylpalmitat, das eine sehr langsame Freisetzung gewährleistet, ist durch folgende Zusätze (5 %) eine Beschleunigung zu erzielen:

Polyvinylpyrrolidon - Dextran - Stearylalkohol - Glycerolmonostearat - Polyethylenglykol-400-stearat.

Ein Studium der Freisetzungskinetik erbrachte, daß die Liberation eines Wirkstoffes aus der Cetylpalmitatmatrix mit Hilfe des Wurzel-t-Gesetzes nach HIGUCHI beschrieben werden kann.

17. Apparaturen und angewandte Bestimmungsmethoden

17.1. Differentialthermoanalyse (DTA)

Gerät: DTA-Apparatur: Mettler TA 2000 als Tieftemperaturausführung (98 - 823 K ≙ -175 bis +550 °C).

Analysenbedingungen:

Heizrate	:	5 K/min.
Meßbereich	:	100 µV
Probenbehälter:		Alu-Tiegel, kaltverschweißt, 40 µl, Deckel perforiert
Referenz	:	Alu-Tiegel, leer, Deckel perforiert
Spülgas	:	Stickstoff, nachgereinigt, 25 ml/min.
Einwaagen	:	2 - 4 mg

Auswertung:

Einwaage: Über Mettler Mikrowaage ME 22 mit Steuergerät BE 22 und Digitalanzeigegerät BA 25

Datenspeicherung und -ausgabe:
Über Calculator HP 9815 A

Kurvenzeichnung:
Mit Plotter HP 7225 A

17.2. Röntgendiffraktometrie

Gerät: Röntgenpulverdiffraktometer, Fa. Philips, Kassel, mit Röntgengenerator PW 1730, Vertikalgoniometer PW 1050 Schrittmotor und Steuereinheit PW 1394, Proportionalzählrohr PW 1965/60, Verstärkereinheit PW 1390 mit Impulshöhendiskriminator, Recorder PM 8203, Röntgenröhre

PW 2233/28, Focus N, Anodenmaterial - Kupfer, $Cu_{K\alpha}$-Strahlung = 1,5418 Å

Sonderzubehör:
TTK-Röntgen-Vakuumkamera für mittlere und tiefere Temperaturen,
TTK-Heizregler, Kat.Nr. 25110
Hersteller: Fa. A. Paar KG, A-Graz

Analysenbedingungen:

Anodenspannung	:	40 kV
Heizstrom	:	30 mA
Winkelgeschwindigkeit	:	0,05°2θ /s (step)
Filter	:	Nickel im Primärstrahl
Aperturblende	:	1
Zählrohrblende	:	1, 0,2 mm

Auswertung:
Calculator HP 9815 A in Verbindung mit Plotter HP 7225 A.

17.3. Rasterelektronenmikroskopie

Gerät: Siemens Autoscan MP 43
Sputter-Anlage Fa. E. Leitz, Wetzlar

Glühkathode	:	Au
Heizstrom	:	1,5 mA
Spülgas	:	Argon
Besputterungsdauer	:	Pulver ca. 3 - 5 min.
		Tabletten ca. 10 min.
Kammerdruck	:	13,3 Pa

17.4. Instrumentierte Tablettenpresse

Fette Hanseaten Exacta 1
Hersteller: W. Fette GmbH, Schwarzenbek b. Hamburg

Instrumentierung: DMS in Vollbrückenschaltung an Ober- und Unterstempelhaltern.
Induktiver Wegaufnehmer W 50 K in Halbbrückenschaltung.

Hersteller: Hottinger-Baldwin-Meßtechnik GmbH, Darmstadt.

Meßelektronik:
Trägerfrequenzmeßbrücken Philips PR 9307,
2-Kanal-Speicher-Oszillograph Philips PM 3234.

17.5. Temperaturmeßgeräte

Infrarot-Spektralpyrometer Thermophil Infra T 203 mit Strahlungsempfänger T 1061.

Hersteller: Ultrakust-Gerätebau GmbH, Ruhmannsfelden.

17.6. Analog-Magnetbandaufzeichnungsgerät

HP 3964 A (Vier-Kanal-) Instrumentation Recorder.

17.7. Mahlung

Geräte: Retsch-Mörsermühle: Mikroschnellmühle Typ MS, Best.Nr. 400
Achat-Mahlgarnitur 8 ml bzw. 0,5 ml

17.8. Sprühtrockner

Büchi 190, Mini Spray Dryer mit 2-Stoffdüse 0,8 mm Ø.

Hersteller: Büchi, CH-Flawil

17.9. Polarisationsmikroskopie

Binokulare Forschungsmikroskope der Fa. Hertel und Reuss, Kassel.

Superpan S-Bin-RKPO-DZ-POG/B-dpo-4031-7075 und
Superpan S-Bin-RTG-DZ-POG/B-dpo-4031-7075 mit
Mikroskopheiztisch 350 der Fa. Leitz, Wetzlar.

17.10. Prozeßrechner

MINC 11 Hersteller: Digital Equipment Corp., München.
Peripherie: Plotter HP 7225 A
Printer : M 43, Tele Type Corp.

17.11. Kernresonanzspektrum (NMR)

Hersteller: Jeol Ltd., Japan.
^{13}C-NMR, FX 90 Q
Frequenz 22,5 MHz

17.12. Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Geräte:

Spektralphotometer: Uvicon 720 LC

Pumpe: Altex, Modell 110 A

Säule: LiChrosorb® NH_2 (5 µm)
Hersteller: E. Merck, Darmstadt

Analysenbedingungen:

Fließmittel: Ethylacetat/Methanol/Dimethylformamid/
destilliertes Wasser (25/16/5/5)

Durchflußrate: 2 ml/min

Wellenlänge : 313 nm

Injektor : 20/50 µl Loop-Injektor

17.13. Flammenlose Atomabsorptionsspektroskopie (AAS)

Hersteller	:	Perkin Elmer
AAS	:	PE 5000
Graphitrohrküvette	:	HGA 500
Auto Sampling System	:	AS-1

Analysenbedingungen für die Bestimmung von Platin in biologischen Flüssigkeiten:

Probevolumen	:	20 µl
Verdünnen der Probe	:	Triton x 100
Trocknung	:	1) 90 °C/20 s (10 s/ramp)
		2) 110 °C/10 s (40 s/ramp)
Thermische Zerstörung	:	1) 110 - 600 °C/60 s
		2) 1400 °C/20 s

Atomisierung	:	2700 °C/9s
Gas	:	Argon
Gasunterbrechung	:	ja
Untergrundkompensation	:	ja

17.14. Aufbereitung von Gewebeproben

Neue Porzellantiegel (hohe Form: 24 mm hoch, 35 mm Ø) mit Deckel.

Thermische Behandlung:	250 Watt-Infrarot-Lampe	1 - 2 Stunden
	200 °C (Muffelofen)	1 Stunde
	250 °C (Muffelofen)	30 Minuten
	350 °C (Muffelofen)	1 Stunde
	425 °C (Muffelofen)	30 Minuten
	700 °C (Muffelofen)	90 Minuten

Den abgekühlten Rückstand in 1 ml frisch bereitetem Königswasser dispergieren und mindestens 3 Stunden stehen lassen. Anschließend den Inhalt in einen 2 ml Meßkolben quantitativ überführen und mit destilliertem Wasser auf das Sollvolumen auffüllen.

17.15. Interfazialtensiometer

Hersteller: Firma Krüss GmbH, Hamburg.

Digital-Tensiometer K 10.

18. Literaturverzeichnis

1) Balch, C.M., Krist, M.M.
Dtsch. med. Wschr. 108, 1008 - 1013 (1983)

2) Gall, F.-P. (mündliche Mitteilung)
Chirurgische Universitäts-Klinik, Erlangen

3) Gregoriadis, G.
N. Engl. J. Med. 295 : 704 - 710 (1976)

4) Gregoriadis , G., Swain, C.P., Wills, E.J. et al.
Lancet 1 : 1313 - 1316 (1974)

5) Schreier, H.
Dissertation ETH Zürich, Nr. 6692 (1980)

6) Arndt, D., Fichtner, I., Reszka, R., Elbe, B.
Pharmazie 38 : 331 - 335 (1983)

7) Sasaki, H., Kakutani, T., Hashida, M., Sezaki, H.
J. Pharm. Pharmacol. 37 : 461 - 465 (1984)

8) Kato, T., Nemoto, R., Mori, H., Kumagai, I.
Cancer 46, 14 - 21 (1980)

9) Kato, T.
Aktuelle Urol., 12, 48 (1981)

10) Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.
Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag 1978

11) Sahlib, N.
Pharm. Ind. 39, 506 (1977)

12) Himmel, R.K.
APV (4), 206 - 219 (1968)

13) Merckle, H., Speiser, P.
Acta Pharm. Technol. 21 (3) : 185 - 189 (1975)

14) Deutsche Patentschrift 2332640

15) DOS 3218059

16) Chalabala, M.
Pharmazie 39, 643 (1984)

17) Mesiha, M.S., Aboutaleb, A.E.
Pharmazie 37, 493 (1982)

18) Förster, H., Lippold, B.C.
Pharm. Ind. 44, 735 (1982)

19) Dévay, A., Rácz, I.
Pharm. Ind. 46, 101 (1984)

20) Draper, E.B., Becker, C.H.
J. Pharm. Sci. 55, 49 (1966)

21) DOS 2111411

22) Nürnberg, E.
Pharmazie in unserer Zeit 1, 1 - 9 (1974)

23) Hess, H., Lang, E.
Pharm. Act. Helv. 38, 604 (1963)

24) Robinson, M.J., Swintosky, J.V.
J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 48, 473 (1959)

25) Cox, J.C.
Doctoral Dissertation, University of Florida (1967)

26) Raghunathan, Y., Becker, C.H.
J. Pharm. Sci. 57, 1748 (1968)

27) Stoyle, L.
US-Pat. 3, 037,911

28) Stoyle, L.
US-Pat. 3, 035,985

29) Hausmann, K., Soliva, M., Speiser, P.
Pharm. Ind. 41, 274 - 278 (1979)

30) Hopp, A.
Dissertation Universität Erlangen-Nürnberg 1981

31) DOS 1952304

32) Stephan, K.
Schmelzen und Erstarren geometrisch einfacher Körper;
Kältetech. u. Klimatisierung 23 : 42 - 46 (1971)

33) Graf, E., Bothe, W.
Pharmazie in unserer Zeit 13, 71 (1984)

34) Schmidt, P.
Tagung "Zerstäuben von Flüssigkeiten - Grundlagen und
Apparate", Universität Essen (13.3.1979)

35) Scott, M., Robinson, M., Pauls, J., Lantz, R.
J. Pharm. Sci. 53, 670 (1964)

36) Wehner, E., Voegele, D.
Acta Pharm. Technol. 29 (2), 113 - 120 (1983)

37) Lerk, C.F., Sasburg, R.H.
Pharm. Weekblad 106, 149 (1971)

38) DOS 1918685

39) Bergauer, R., Lutz, O., Speiser, P.
Pharm. Ind. 39, 1274 (1977)

40) G. Schlick KG, Coburg (Firmenschrift)

41) Ritschel, W.A.
Pharm. Ind. 33, 685 (1971)

42) Deutsche Auslegeschrift 1175826

43) Liversidge, G., Grant, D., Padfield, G.
International Journal of Pharmaceutics 7, 211 - 223 (1981)

44) Estler, C.-J.
Lehrbuch der allgemeinen und systematischen Pharmakologie und Toxikologie, Schattauer-Verlag, Stuttgart (1983)

45) Lazarus, J., Pagliery, P., Lachmann, L.
J. Pharm. Sci. 53, 798 (1964)

46) Raudaschl, G., Lippert, B.
Inorganica Chimica Acta 78 : L 43 - L 44 (1983)

47) Couvreur, P., Speiser, P., Roland, M., Ibrahim, A.
J. Pharm. Pharmacol. 35, 59 (1983)

48) Widder, K.
J. Pharm. Sci. 68, 79 (1979)

49) Europäische Patentanmeldung 0 000 667

50) Widder, K.J., Senyei, A.E., Scarpelli, D.G.
Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 58 : 141 - 146 (1978)

51) Wolfrat, G.
Dissertation Universität Erlangen-Nürnberg, in Vorbereitung

52) Peyrone, M.
Lieb. Ann. 51 (1), 29.6 (1844)

53) Gmelins Handbuch der anorganischen Chemie 68, 241 (1957)

54) Brensora - Baidala et al.
Akademia Nauk SSSR, 6, 1239 (1974)

55) DOS 3112272

56) Rosenberg, B.
Nature (London), 205, 698 (1965)

57) Rosenberg, B.
"Metal Ions in Biological Systems" (H. Sigel, ed.)
Marcel Dekker, New York (1980)

58) Hoeschele, J.D., Butler, T.A., Roberts, J.A.
Chem. Soc. Symp. Ser. 140, 181 (1980)

59) Hardaker, W., Stone, R., Mc Coy, R.
Cancer 34, 1030 (1974)

60) Sather, M.R., Weber, C.E., Lyman, G.H., Sleight, S.M.
Cancer Chemotherapeutic Agents
Martinus Nijhoff Medical Devision (1979)

61) Long, D., Repta, A.
Biopharmaceutics & Drug Disposition 2, 1 - 16 (1981)

62) Reishus, J.W., Martin, D.S.
J. Am. Chem. Soc. 83, 2457 (1981)

63) Greene, R., Chatterji, D., Hiranaka, P., Gallelli, J.
American J. of Hospital Pharmacy 36, 38 (1979)

64) Hincal, A., Long, D., Repta, A.
J. Parenteral Drug Association 33, 107 (1979)

65) European Patent Applikation 0 143 478 A 1

66) Dutch Patent Applikation 8101531

67) Daley-Yates, Pt.
Biochem. Pharmacol. 33 (19) : 3063 - 3070 (1984)

68) De Conti, R., Toftness, B., Lange, R., Creasey, W.
Cancer Res. 33, 1310 (1973)

69) Ostrow, S., Hahn, D.
Cancer 46 : 1715 - 1721 (1980)

70) Patton, T., Himmelstein, K.
Cancer Treat. Rep. 62 : 1359 - 1362 (1978)

71) Higby, D.
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 18, 440 (1977)

72) Litterist, Ch., Gram, T., Dedrick, R., LeRoy, A.F.,
Guarino, A.M.
Cancer Res. 36, 2340 - 2344 (1976)

73) Litterist, Ch., LeRoy, A.F., Guarino, A.M.
Cancer Treat. Rep. 63 : 1485 - 1492 (1979)

74) Riley, C.M., Sternson, L.A., Repta, A.
J. Pharm. Sci. 72, 351 - 355 (1983)

75) Borch, R., Markovitz, J., Pleasants, M.
Analytical Letters 12, 917 - 926 (1979)

76) Bannister, S.J., Chang, Y., Sternson, L.A., Repta, A.
Clin. Chem. 24 : 877 - 880 (1978)

77) Drummer, O., Proudfoot, A., Howes, L., Louis, W.
Clinica Chimica Acta 136, 65 (1984)

78) Bannister, S.J., Sternson, L.A., Repta, A.
J. Chromatogr. 173 : 332 - 342 (1979)

79) Prestayko, A., Crooke, S.T., Carter, S.K.
Academic Press, New York, 285 - 304 (1980)

80) Bannister, S.J., Sternson, L.A., Repta, A., James, G.
Clin. Chem. 23, 2258 - 2262 (1977)

81) Lange, R.C., Spencer, R.P., Harder, H.C.
Journal of Nuclear Medicine 13 : 328 - 330 (1972)

82) Jones, A.
Analytical Chemistry 48, 1472 - 1474 (1976)

83) Pera, M.F., Harder, H.C.
Clinical Chemistry 23, 1245 - 1249 (1977)

84) Miller, R.G., Doerger, J.U.
Atomic Absorption Newsletters 14, 66 - 67 (1975)

85) Smeyers-Verbeke, J., Detaevernier, M.R., Denis, L., Massart, D.L.
Clinica Chimica Acta 113 : 329 - 333 (1981)

86) Denniston, M., Sternson, L.A., Repta, A.
Analytical Letters 14, 451 - 462 (1981)

87) Deutsche Patentschrift 2906700

88) Hamid, I.S., Becker, C.H.
J. Pharm. Sci. 59, 511 - 514 (1970)

89) Cusimano, A.G., Becker, C.H.
J. Pharm. Sci. 57, 1104 - 1112 (1968)

90) John, P.M., Becker, C.H.
J. Pharm. Sci. 57, 584 - 589 (1968)

91) Baumann, Ch.
Dissertation Universität Erlangen-Nürnberg 1985

92) Harris, M.S.
J. Pharm. Sci. 70, 391 - 394 (1981)

93) Benita, S., Shani, J., Abdulrazik, M., Samuni, A.
J. Pharm. Pharmacol. 36, 222 (1984)

94) Davis, S.S., Illum, L., Mc Vie, J.G., Tomlinson, E.
Microspheres and Drug Therapie
Elsevier Science Publishers B.V.
Amsterdam, NL, 1984

95) Piskin, E., Kiremitci, M.
12. Internationales Symposium "Controlled Release of Bioactive Materials", 8. - 12.7.1985 in Genf

96) Berenstein, A., Graeb, D.A.
Radiologie 145 : 846 (1982)

97) Kissel, T.
Acta Pharm. Technol. 29 (3), 221 - 239 (1983)

98) Leong, K.W., Simonte, V.
12. Internationales Symposium "Controlled Release of Bioactive Materials", 8. - 12.7.1985 in Genf

99) DOS 3341001

100) Europäisches Patent 0134318

101) DOS 3336197

102) DOS 3334595

103) Korsatko, W., Porta, S., Sadjak, A., Supanz, S.
Pharmazie 37, 565 (1982)

104) Wahlig, H., Hameister, W., Grieben, A.
Langenbecks Archiv für Chirurgie 331, 169 - 212 (1972)

105) Erni, W., Zeller, M., Piot, N.
Acta Pharm. Technol. 26 (3), 165 - 171 (1980)

106) Deutsche Auslegeschrift 2439538

107) Europäisches Patent 0095123A2

108) DOS 3124983

109) Deutsche Auslegeschrift 2126810

110) DOS 3220765

111) DOS 2126810

112) W. Fette GmbH, Schwarzenbek b. Hamburg

113) Buman de, A., Riva, A., Steiger, M., Sucker, H.
Pharm. Ind. 43, 276 - 278 (1981)

114) Deutsche Auslegeschrift 2127683

115) Martin, A.N., Swarbrick, J., Cammarata, A.
Physikalische Pharmazie, Stuttgart (1980)

116) Bogs, U., Lenhardt, E.,
Pharm. Ind. 33, 850 (1971)

117) Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P.
Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag (1978)

118) Stahlkopf, W., Dittgen, M.
Pharmazie 40 : 63 - 64 (1985)

119) Holzer, A., Geimer, G.
Fresenius Z. Anal. Chem. 318 : 239 - 240 (1984)

120) British Pharmacopoeia, Edition 82, Annex 1

121) DIN 58 940

122) USP XX

123) Dakkuri, A., Butler, L.D., DeLuca, P.P.
J. Pharm. Sci. 67 : 357 - 360 (1978)

124) Riedhammer, T.M.
J. Assoc. Off. Anal. Chem. 62 : 52 (1979)

125) DAB 8, Kommentar

126) Schmidt, P., Prochazka, J.
Pharm. Ind. 38 : 921 - 926 (1976)

127) Fiedler, H.P.
Lexikon der Hilfsstoffe
Editio Cantor, Aulendorf (1981)

128) Katalog pharmazeutischer Hilfsstoffe
Deutscher Apotheker Verlag (1974)

129) Dakkuri, A., Schroeder, H., DeLuca, P.
J. Pharm. Sci. 67 : 354 (1978)

130) Higuchi, T.
J. Pharm. Sci. 52 : 1145 - 1149 (1963)

131) List, P.H.
Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 4. Auflage (1985)

132) Lippolt, B.C.
Biopharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1984)

133) Robinson, I.C., Becker, C.H.
J. Pharm. Sci. 57 : 49 - 53 (1968)

134) Schwartz, J.B., Simonelli, A.P., Higuchi, W.I.
J. Pharm. Sci. 57 : 274 - 277 (1968)

135) Schwartz, J.B., Simonelli, A.P., Higuchi, W.I.
J. Pharm. Sci. 57 : 278 - 282 (1968)

136) Goodhart, F., Mc Coy, R., Ninger, F.
J. Pharm. Sci 63 : 1748 - 1751 (1974)

137) Cobby, J., Mayersohn, M., Walker, G.
J. Pharm. Sci. 63 : 732 - 737 (1974)

138) Cobby, J., Mayersohn, M., Walker, G.
J. Pharm. Sci. 63 : 725 - 732 (1974)

139) Hisatoshi, E., Ishizaka, T., Koishi, M.
J. Pharm. Sci. 73 : 910 (1984)

140) Heequet, B., Fournier, C., Depadt, G., Cappelaere, P.
J. Pharm. Pharmacol. 36, 803 (1984)

141) Borodkin, S., Tucker, F.E.
J. Pharm. Sci. 63 : 1359 - 1364 (1974)

142) Keil, M.
Dissertation Universität Erlangen-Nürnberg, in Vorbereitung

143) Dürr, M.
Pharm. Ind. 34, 905 (1972)

144) Wiederkehr v. Vincenz, C.
Dissertation ETH Zürich, Nr. 6418 (1979)

145) Klokkers, K., Führer, C.
Acta Pharm. Technol. 31 (3), 151 - 159 (1985).

19. Verwendete Materialien

Cera flava	Caesar & Loretz, Hilden
Cisplatin	Ventron, Karlsruhe
Cremophor S 9	BASF, Ludwigshafen
Cutina BW	Henkel, Düsseldorf
Cutina CP	Henkel, Düsseldorf
Dextran 40	Knoll, Ludwigshafen
Dimethylformamid	Merck, Darmstadt
Ethocel	Fluka, CH-Buchs
Ethylacetat	Merck, Darmstadt
Eudragit RS	Röhm Pharma, Darmstadt
Gentamycinsulfat	Merck, Darmstadt
Glycerolmonostearat	Fluka, CH-Buchs
Kaliumchlorid	Merck, Darmstadt
Klucel LF	Hercules Filter Corp., Milldate (USA)
Kollidon 17, 25	BASF, Ludwigshafen
Magnesiumstearat	Merck, Darmstadt
Methanol	Merck, Darmstadt
Methocel E 50 prem	DOW Chemical, Stade-Brunshausen
Paracetamol	Merck, Darmstadt
Paraffin	Merck, Darmstadt
Sicopharm	BASF, Ludwigshafen
Stearylalkohol	Merck, Darmstadt
Tegin M	Goldschmidt, Essen
Triton X 100	Merck, Darmstadt
Tween 80	Atlas-Chemie, Essen

LEBENSLAUF

24.05.1957	geboren als Tochter des Industriekaufmanns Artur Börsch und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Ritt, in München
1964 - 1966	Besuch der Grundschule in Halstenbek/Holstein
1967	Besuch der Michael-Poeschke-Schule in Erlangen
1967 - 1976	Besuch des Neusprachlichen Zweiges des Ohm-Gymnasiums in Erlangen
1976 - 1981	Studium der Pharmazie an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg
24.08.1979	1. pharmazeutischer Prüfungsabschnitt in Erlangen
05.06.1981	2. pharmazeutischer Prüfungsabschnitt in Erlangen
Dezember 1981	Beginn der Anfertigung einer Dissertation am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
12.02.1982	Eheschließung mit dem Diplomingenieur Friedwart Fröschl
15.07.1982	Erteilung der Approbation als Apothekerin
seit 01.02.1984	wissenschaftliche Mitarbeiterin bei Herrn Prof. Dr. E. Nürnberg am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.

Herstellung: Copy Center 2000 Obere Karlstraße 30 8520 Erlangen